



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Farmacia

Corso di Laurea Specialistica in Farmacia

TESI DI LAUREA

STEROIDI ANABOLIZZANTI: USO E ABUSO

Relatori: Prof. Vincenzo CALDERONE

Prof. Mario GIORGI

Candidato: Vittorio SANTARELLI

Anno Accademico 2014-2015

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione della tesi e nel mio percorso di studi.

Ringrazio il Prof. Calderone e il Prof. Giorgi: senza il loro sostegno e la loro guida sapiente questa tesi non esisterebbe.

Vorrei ringraziare la mia ragazza per avermi supportato ma soprattutto sopportato in questi anni, esame dopo esame, fino a questo traguardo.

Gli amici che hanno sempre trovato il modo di liberarmi la testa in modo da recuperare lucidità.

Infine, non per importanza, vorrei ringraziare la mia famiglia che mi è stata sempre vicina e soprattutto mio padre, che mi ha sempre spronato a fare del mio meglio, anche quando io per primo non ne ero convinto, e mi ha dedicato il suo tempo e le sue energie.

Sommario

1. Introduzione	4
2. Doping: sostanze e metodi	5
2.1 Significato di doping	5
2.2 Sostanze e metodi	5
2.2.1 Classi vietate	6
2.2.2 Pratiche e metodi vietati	9
3. Gli steroidi	11
3.1 Gli ormoni steroidei	11
3.1.1 Ormoni sessuali maschili	14
3.1.1.1 Androgeni	14
3.1.1.2 Anabolici	17
3.1.2 Ormoni sessuali femminili	19
3.1.2.1 Estrogeni steroidei	19
3.1.2.2 Progestinici	21
3.2 I recettori intracellulari	23
4. Gli steroidi anabolizzanti	26
4.1 Il testosterone	26
4.2 Effetto androgenico ed effetto anabolizzante	30
4.3 Fisiologia dell'anabolismo	38
4.4 Uso in terapia	47
4.5 Effetti collaterali	53
4.6 Abuso nello sport	60
4.7 Combinazioni e cicli	62
4.8 Vie di somministrazione	67
4.9 Legislazione e metodologie di determinazione	70
4.10 Procedure di test e limitazioni	77
5. Farmaci ancillari	78
6. Linee guida per la riduzione dell'effetto tossico degli S.A.	84

7. Testimonianze dirette	88
7.1 Interviste	88
7.2 Perché "si"	89
7.3 Perché "no"	93
7.4 Come riconoscere un utilizzatore di S.A.	95
8. Mercato dei prodotti contraffatti e dei prodotti clandestini	96
8.1 Prodotti contraffatti	96
8.2 Prodotti clandestini	97
8.3 Come riconoscere un falso	98
9. Conclusioni e aspettative future	100
10. Bibliografia	102

1. INTRODUZIONE

Fin dall'antichità, l'uomo ha cercato di usare sostanze naturali o elaborate per migliorare o peggiorare lo stato di salute di persone o animali; a seconda della sostanza e delle modalità di assunzione ha potuto ottenere un effetto terapeutico o tossico o entrambi.

Gli steroidi anabolizzanti (S.A.) hanno sicuramente una doppia identità; sebbene il fine primario del loro uso sia quello di curare particolari patologie, gli stessi farmaci possano essere utilizzati impropriamente per scopi non terapeutici; in entrambi i casi si possono produrre effetti collaterali negativi. La capacità di promuovere la crescita di tessuti, in particolare quello muscolare, li rende molto utili nella cura di patologie quali deficit accrescitivo, osteoporosi ecc. o indebolimento muscolare naturale a scapito però di altri processi fisiologici che vengono danneggiati.

Gli S.A. sono a pieno titolo sostanze dopanti, il cui uso non è ammesso nella pratica di competizioni sportive in quanto l'atleta non competerebbe più utilizzando solamente le sue capacità psico-fisiche, ma utilizzerebbe la chimica per esaltarle direttamente o indirettamente.

Nonostante le restrizioni, la richiesta di S.A. è molto alta per cui la ricerca biomedica è stata stimolata a sviluppare nuove sostanze dopanti sempre più attive ed efficaci, capaci di eludere i controlli sempre più severi che il sistema sportivo si sforza di imporre per arginare il fenomeno del doping e cercare di mantenere quei principi etici che devono essere le fondamenta dello sport.

2. DOPING: SOSTANZE E METODI

2.1 Significato di doping

Il significato e le origini del termine "doping" non sono molto chiare. Pare, infatti, che il sostantivo primordiale *doop* poi divenuto verbo (*to dope*) presso i britannici, derivi da un antico dialetto africano col significato di miscuglio, mistura o pozione. Agli inizi dell'800 "*to dope*" in Nord America indicava la pratica del "drogare" i cavalli da corsa con preparati a base di tabacco e narcotici allo scopo di compromettere le prestazioni atletiche degli animali degli avversari, o per truccare i concorsi ippici a scopo di lucro. Un significato dunque negativo rispetto al più attuale che intende per doping, secondo una più recente definizione, "la somministrazione, l'assunzione volontaria e l'uso da parte di atleti e di soggetti dell'ordinamento sportivo di sostanze appartenenti alle classi di agenti farmacologici proibiti, e l'impiego di metodi vietati allo scopo di alterare artificialmente le prestazioni agonistiche". Un'alterazione in senso migliorativo della *performance*, dunque, non lecita e non ottenuta attraverso sistemi naturali e fisiologici come l'allenamento e la preparazione psico-fisica, bensì grazie a farmaci e metodi particolarmente artificiali, più o meno invasivi, capaci di influire sulle caratteristiche fisiche e mentali dell'atleta allo scopo di migliorarne le prestazioni (*Savino, 2003*).

2.2 Sostanze e metodi

Varie istituzioni medico-sportive come l'IOC (*International Olympic Committee*) hanno istituito organi di controllo quali il WADA (*World Anti-Doping Agency* o *AMA Agenzia Mondiale Antidoping*) che ha prodotto un codice nel quale sono riportati elenchi di sostanze dopanti e pratiche considerate dopanti suddivisi in classi come segue.

2.2.1 Classi vietate

- Agenti anabolizzanti.

Sono composti in grado di potenziare i processi anabolici nell'organismo. Influiscono infatti sul metabolismo proteico, stimolando la sintesi delle proteine (effetto anabolico) e inibendone la degradazione (effetto anticatabolico). Le sostanze attive anabolizzanti presenti nella lista delle sostanze proibite del 2014 sono suddivise in due gruppi: gli steroidi anabolizzanti androgeni e il gruppo degli altri agenti anabolizzanti.

- Ormoni peptidici, fattori di crescita e sostanze correlate.

Gli ormoni sono molecole-messaggero rilasciate dalle ghiandole endocrine per regolare funzioni specifiche dell'organismo, quali il livello di glucosio nel sangue o la crescita muscolare. Gli ormoni si legano a recettori presenti sulla membrana o nel citoplasma delle cellule. In questo contesto, gli antagonisti e i modulatori degli ormoni sono sostanze che influenzano questi effetti, inibendo o stimolando i recettori specifici e inoltre accelerando o ritardando le reazioni selettive degli enzimi.

- Beta-2 agonisti.

Gli agonisti selettivi del beta2 adrenorecettore (o beta2 agonisti) sono più comunemente noti come antiasmatici o broncodilatatori. Si tratta di farmaci che rilassano e aprono le vie respiratorie (bronchi) che conducono ai polmoni, i quali si restringono durante un attacco di asma.

- Modulatori ormonali e metabolici.

Sono detti anche sostanze ancillari nel doping. Fanno parte della Lista delle sostanze proibite 2014 del Codice mondiale antidoping, e sono proibiti in ogni occasione (sia durante che al di fuori delle competizioni). La Lista delle sostanze proibite 2014 distingue tra modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM), modulatori metabolici, inibitori dell'aromatasi, altre sostanze ad attività antiestrogenica e agenti modificanti la funzione della miostatina.

- Diuretici ed agenti mascheranti.

I diuretici sono prodotti che favoriscono l'eliminazione dei liquidi dall'organismo. Provocano infatti una eliminazione di acqua, bloccandone parzialmente il riassorbimento renale e determinando un flusso urinario elevato. I diuretici più potenti possono aumentare il volume urinario fino a circa 6 litri al giorno.

Gli agenti mascheranti sono dei composti che vengono assunti con lo scopo di nascondere o "mascherare" la presenza di determinati farmaci illegali quando gli atleti vengono sottoposti agli esami antidoping. Gli agenti mascheranti hanno la capacità di ridurre parzialmente o totalmente l'escrezione di sostanze proibite con le urine.

I diuretici possono essere considerati agenti mascheranti perché provocano una diluizione dell'urina e quindi riducono la concentrazione della sostanza proibita espulsa. Inoltre aiutano a ridurre la massa corporea richiesta in sport quali pugilato e sollevamento pesi e migliorano il modellamento del profilo muscolare nel body building.

- Stimolanti.

Sono sostanze in grado di esaltare l'umore e aumentare l'eccitazione, nonché di ridurre o eliminare la sensazione di fatica, fame, sonno e di potenziare le prestazioni fisiche. Tuttavia, questi farmaci hanno effetti modesti sulle prestazioni, influenzandole solo quando vengono somministrati ad alte dosi. Gli stimolanti più popolari utilizzati per scopi di doping sono le anfetamine, la cocaina, l'ecstasy e il metilfenidato. Anche la nicotina e la caffeina vengono utilizzate frequentemente come stimolanti, ma non sono proibite nelle attività sportive.

- Narcotici.

Sono sostanze che danno sollievo del dolore e determinano alterazioni dell'umore. L'uso di antidolorifici è frequente nello sport, specialmente tra gli atleti che praticano sport violenti. Inoltre, i narcotici analgesici sono in grado di ridurre l'ansia, potenziando le prestazioni in discipline sportive in cui un'ansia eccessiva potrebbe influenzare negativamente il controllo motorio fine, come il tiro al bersaglio con pistola o fucile e il tiro con l'arco.

- Cannabinoidi.

Gli effetti variano con la dose: a basso dosaggio si ha euforia, a dosaggio medio si ha disinibizione, a dosi elevate aggressività. Tuttavia vi è anche un complesso corredo di sintomi non necessariamente positivi ai fini della performance e che sono una manifestazione di sofferenza del sistema nervoso centrale: diminuzione della forza muscolare, della memoria, dell'equilibrio.

- Glucocorticosteroidi.

I glucocorticoidi vengono utilizzati per interrompere il processo infiammatorio. Tale processo si attiva nell'organismo con una funzione ben precisa, essendo una reazione difensiva a danni o lesioni subiti dai tessuti. L'infiammazione ha lo scopo di isolare la causa dell'irritazione, eliminare gli eventuali organismi estranei e riparare il tessuto danneggiato circostante.

L'uso improprio di glucocorticosteroidi nello sport è dovuto agli effetti rilassanti di queste sostanze sul tratto respiratorio e, a dosi più alte, ai loro effetti analgesici. La dilatazione delle vie respiratorie e l'innalzamento della soglia del dolore consentono agli atleti di ottenere migliori prestazioni sia in allenamento che in gara.

Inoltre, poiché il loro uso per via endovenosa o intramuscolare può dare effetti euforizzanti, tali sostanze sono proibite nella pratica sportiva in quanto tendono ad aumentare artificialmente la prestazione.

- Alcol.

Nello sport, l'alcol (etanolo) viene talvolta utilizzato per i suoi potenziali effetti positivi sul benessere psicologico, per la riduzione della tensione e dell'ansia, l'aumento della sensazione di sicurezza e il potenziamento dell'aggressività. L'alcol è proibito solo in sport quali il tiro con l'arco, il tiro al bersaglio, il tiro al volo e negli sport motoristici. Il divieto si applica esclusivamente al contesto delle gare.

- Beta bloccanti.

Ideati principalmente come farmaci per il miglioramento della funzione cardiaca in condizioni alterate del sistema cardiovascolare, i beta-

bloccanti presentano anche degli effetti neurologici calmanti, riducendo l'ansia, il nervosismo e stabilizzando le prestazioni motorie. Il miglioramento delle prestazioni psicomotorie può risultare utile negli sport che richiedono accuratezza e precisione, quali il tiro al bersaglio, il tiro a volo e il tiro con l'arco.

2.2.2 Pratiche e metodi vietati

- Manipolazione del sangue e dei componenti del sangue.

Il doping ematico consiste nella somministrazione di globuli rossi a un atleta sano, per motivi non medici, allo scopo di aumentarne la capacità del sangue di trasportare l'ossigeno verso i muscoli. Tale procedura viene svolta specialmente quando l'atleta deve affrontare sforzi fisici molto prolungati.

Il doping ematico comprende l'uso di sangue autologo, omologo o eterologo, oppure di prodotti ottenuti da globuli rossi di qualsiasi origine, ed è vietato nelle discipline sportive. Questa pratica utilizza anche sostanze che potenziano artificialmente l'assorbimento, il trasporto e il rilascio dell'ossigeno, tra cui sostanze come l'eritropoietina, sostanze perfluoridiche, efaproxiral (RSR13) e prodotti da emoglobina modificati.

- Manipolazione chimica e fisica.

Esistono numerose tecniche di manipolazione chimica e fisica, quali l'uso di agenti mascheranti come il probenecid, che blocca l'escrezione renale del testosterone, la sostituzione dei campioni di urine per il test e la manipolazione chimica delle urine da esaminare. Il probenecid viene utilizzato per mascherare l'uso di sostanze dopanti (agente mascherante), specialmente i farmaci anabolizzanti, in quanto ne ritarda l'eliminazione.

- Doping genetico.

Un gene è un'unità biologica di ereditarietà, finalizzata alla realizzazione di una proteina. In alcuni casi i geni sono difettosi e contengono informazioni errate, che determinano una mancanza di sintesi o viceversa. In questo caso, la terapia genica tenta di riparare il gene difettoso. Tuttavia, se questa terapia consente di aumentare le proteine sintetizzate dall'organismo, comprese quelle dei muscoli, va anche considerata la possibilità di un suo abuso nello sport.

Il doping genetico si realizza inserendo nelle cellule del soggetto geni la cui espressione porta ad un miglioramento delle prestazioni. L'inserimento di tali geni può avvenire mediante cellule modificate all'esterno e poi inserite nel soggetto oppure mediante utilizzo di vettori virali.

Esempi di geni candidati per il doping genetico sono quelli che codificano per l'eritropoietina, IGF-1, miostatina, PPAR-delta (Peroxisoma Proliferator-Activated Receptor delta).

Questa pratica, oltre agli effetti avversi legati all'aumentata o diminuita produzione della specifica proteina, presenta il rischio di una risposta immunitaria violenta ai vettori virali e risposte autoimmuni alle proteine codificate dai geni introdotti che, in un secondo tempo, possono mutare e codificare per proteine indesiderate.

E' molto difficile rilevare mediante test ematici e dell'urina un eventuale doping genetico.

Il WADA, nell'istituire il passaporto molecolare dell'atleta, si prefigge di riportare su tale documento, ad intervalli regolari di tempo, una misurazione dell'espressione di certi geni dell'atleta, in modo da poter rilevare una alterazione.

3. GLI STEROIDI

3.1 Gli ormoni steroidei

Gli ormoni steroidei includono gli ormoni sessuali maschili (androgeni), gli ormoni sessuali femminili (ormoni ovarici: estrogeni e progestinici) ed ormoni della corteccia surrenale (corticosteroidi: mineralcorticoidi e glucocorticoidi).

Gli ormoni sessuali sono prodotti e secreti sia dalle gonadi (ovaie nella donna e testicoli nell'uomo) che, in parte, dalla corteccia surrenale.

Produzione e secrezione degli ormoni sessuali specifici viene regolata dagli ormoni ipofisari (lobo anteriore) non specifici detti gonadotropi.

Estrogeni, progestinici e androgeni regolano la loro secrezione mediante un meccanismo retroattivo che agisce sull'ipotalamo modulando i fattori di rilascio ipotalamici atti a stimolare o ad inibire la produzione e secrezione degli ormoni ipofisari gonadotropi.

Gli ormoni sessuali maschili e femminili sono prodotti sia nelle ovaie che nei testicoli. In funzione del loro rapporto relativo, vanno a regolare lo sviluppo e la funzione degli organi riproduttori maschili e femminili, i caratteri sessuali secondari ed il comportamento sessuale. Regolano funzioni quali il ciclo genitale femminile, le modificazioni dell'utero durante la gravidanza e lo svolgersi della gravidanza stessa; nell'uomo regolano la spermatogenesi.

Oltre agli effetti sulla sfera sessuale gli ormoni sessuali hanno anche effetti metabolici e psichici.

I corticoidi non sessuali della corteccia surrenale svolgono funzioni indispensabili per l'organismo quali il controllo del bilancio sodio - potassio (mineralcorticoidi) e dei carboidrati (glucocorticoidi).

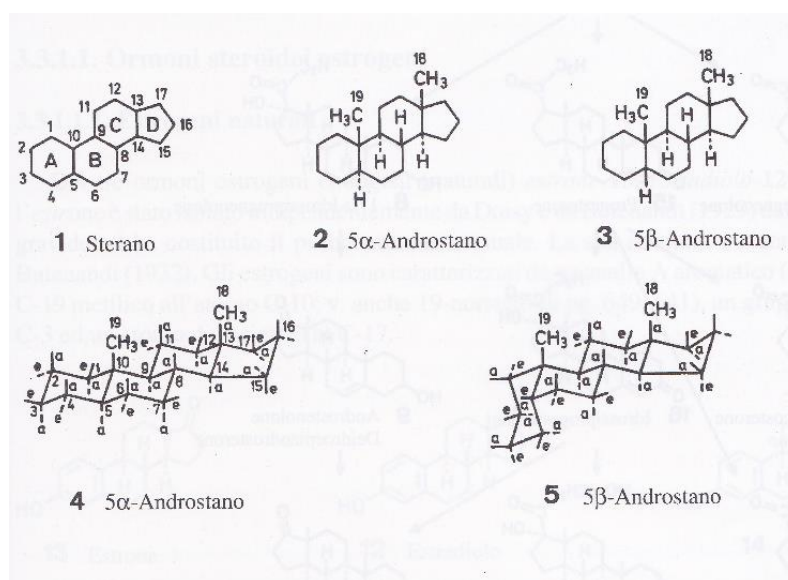
La secrezione da parte della corteccia surrenale è stimolata dall' ACTH ipofisario (ipofisi anteriore) che a sua volta è secreto in conseguenza della produzione del relativo fattore di rilascio ipotalamico. Anche in questo caso un meccanismo di *feed-back* che si chiude sull'ipotalamo regola la concentrazione plasmatica dei corticosteroidi.

La nomenclatura chimica fa derivare gli steroidi dalla struttura base dello sterano (1). Gli anelli B, C e D dello sterano sono sempre legati trans mentre

gli anelli A e B possono essere legati sia trans che cis producendo due stereoisomeri, per esempio 5 α androstano (2,4) e 5 β androstano (3,5).

L'orientamento spaziale dei sostituenti o degli idrogeni nelle varie posizioni del sistema anulare è riferito all'orientamento del metile legato al C-10 che sporge dal piano e si dice essere in posizione β . Quindi se un sostituto sporge sopra al piano del sistema anulare si dice in β mentre se è diretto al di sotto si dice in α .

Gli anelli A, B e C possono presentarsi nelle varie configurazioni possibili per il cicloesano ma quella a sedia è la più probabile/stabile. La possibilità che gli anelli A e B hanno di legarsi in cis o in trans\ produce due stereoisomeri in cui l'anello A può essere parallelo alla struttura anulare (5 α androstano) o perpendicolare (5 β androstano) determinando una notevole differenza nel comportamento bio-chimico.



Il prodotto di partenza della biosintesi degli ormoni steroidei è il colesterolo (6), sintetizzato nel nostro organismo da frammenti C₂ provenienti dall' ACoA (Acetilcoenzima A).

Attraverso vari passaggi biosintetici si forma il pregnenolone (7) dal quale derivano, secondo lo schema riportato in Fig. 3.1-1, gli estrogeni (estrone (13), estradiolo (12) ed estriolo (14)), il progesterone (15), attraverso la produzione di androgeni quali androstendione (10) e testosterone (11).

Dal progesterone, o per altre vie alternative, sono sintetizzati anche i corticosteroidi (cortisolo (18), cortisone (19), aldosterone (23)).

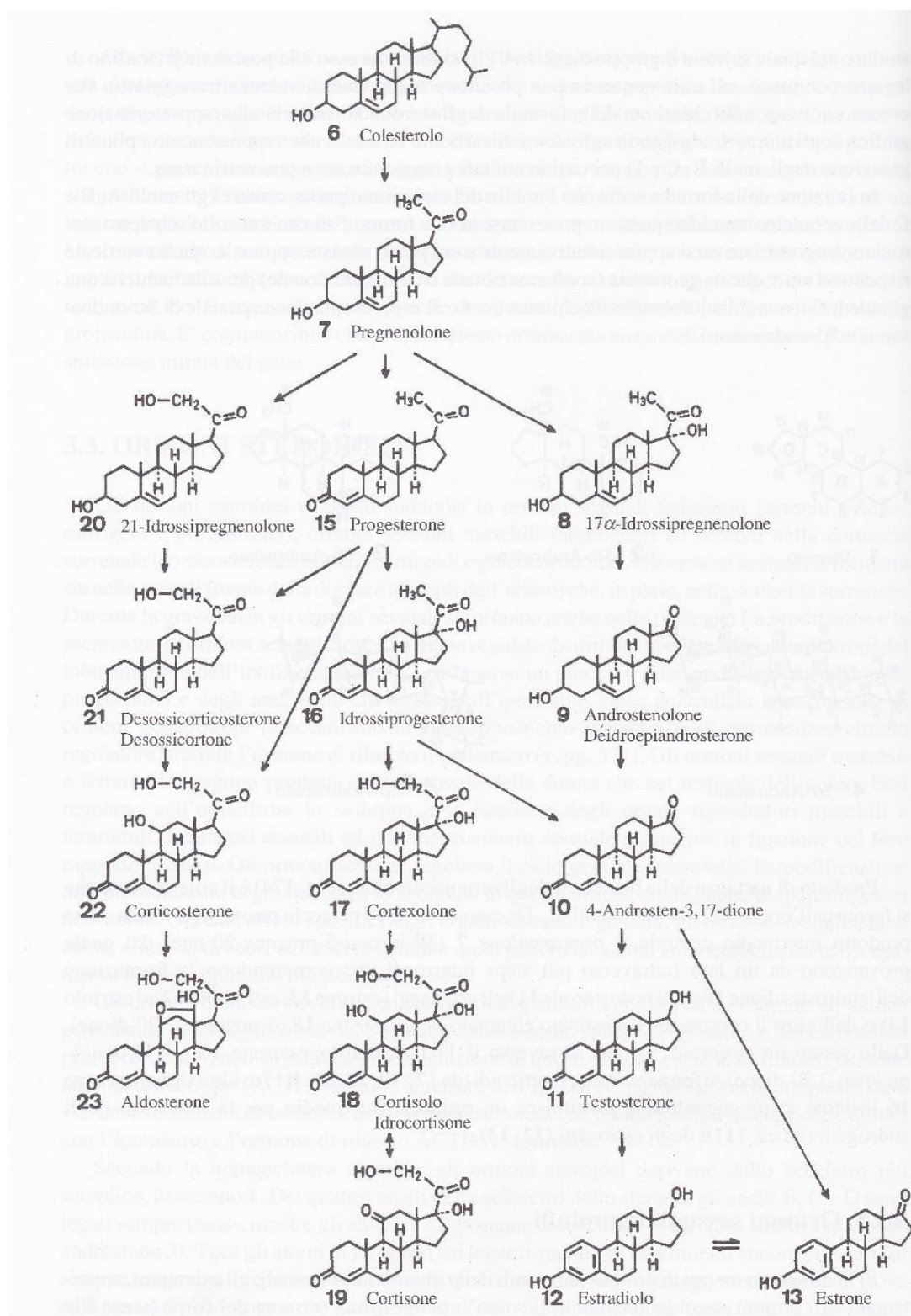


Fig. 3.1-1 Le vie biosintetiche più importanti degli ormoni steroidei (Schroeder et al.,1999).

3.1.1 Ormoni sessuali maschili

Gli ormoni sessuali maschili costituiscono l'unico gruppo degli androgeni, al contrario di quelli femminili che si dividono in estrogeni, progestinici e gonadotropine corioniche.

Oltre alla loro funzione sessuale specifica gli androgeni hanno anche la funzione anabolica di promozione della sintesi proteica nei muscoli e nelle ossa.

Le due funzioni sono variamente bilanciate nei vari prodotti ma non sono mai completamente disgiunte anche se sono stati ottenuti prodotti di sintesi con effetto prevalentemente anabolico.

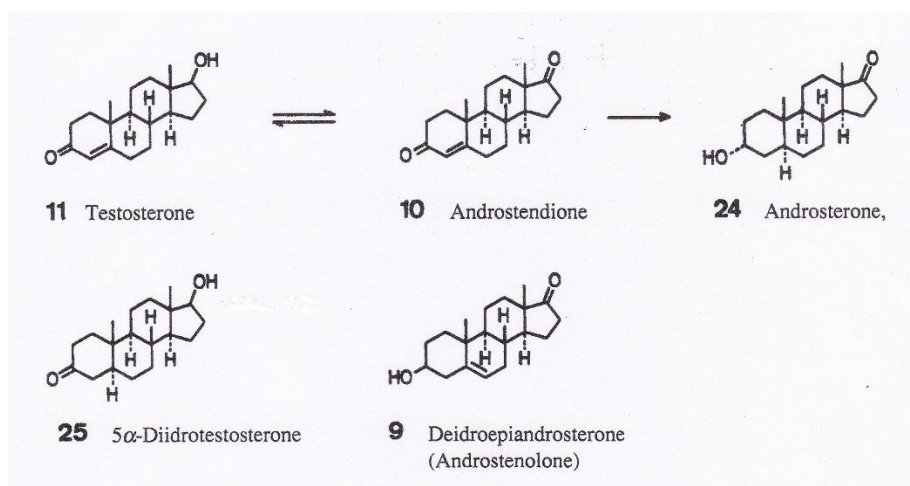
Steroidi androgeni naturali, sintetici o semisintetici sono utilizzati in varie terapie, prima tra tutte quella sostitutiva ma anche in terapie in cui l'effetto ricercato è quello anabolico.

3.1.1.1 Androgeni

Il primo ormone maschile prodotto dalle ghiandole germinali è l'androsterone (24). Isolato nel 1931 da Butenandt dall'urina maschile è stato esaminato e caratterizzato strutturalmente.

Il testosterone (11), che è il vero ormone sessuale maschile fisiologico, è stato isolato dai testicoli di toro e caratterizzato strutturalmente nel 1935 da Butenandt e Ruzicka.

Altri androgeni naturali sono il 5 α diidrottestosterone (25), il DHEA o deidroepiandrosterone (9) e l'androstendione (10), tutti C-19 con funzioni ossidate in C-3 e C-17 ed eventualmente un'insaturazione in Δ^4 o in Δ^5 .



Il testosterone (11) si forma soprattutto nelle cellule interstiziali di Leydig dei testicoli mentre gli altri androgeni naturali si formano anche nelle ovaie, nella corticale del surrene e nella placenta.

La biosintesi del testosterone (11) parte dal pregnenolone (7) e può seguire due vie: una attraverso il progesterone (15) e l'altra attraverso l'androstenedione (9).

La trasformazione del testosterone (11) in androstenedione (24) avviene nel fegato.

Come si vede in Fig. 3.1-1 la biosintesi degli estrogeni parte dagli androgeni; ciò spiega perché gli androgeni siano presenti anche nell'organismo femminile.

Attività biologica

Il testosterone stimola la crescita e la funzionalità delle vescicole spermatiche, dell'epididimo e della prostata; promuove lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari maschili ed è alla base del comportamento psichico dell'uomo.

Il testosterone è fondamentale per il processo di spermatogenesi partecipando alla regolazione ormonale dei testicoli.

Ogni testicolo è costituito da ~ 15 logge testicolari piramidali ognuna delle quali contiene 3 o 4 tubuli seminiferi che iniziano a fondo cieco ed hanno andamento circonvoluto.

Escono dall'apice della loggia ed anastomizzano costituendo la rete testis ed escono dal testicolo sotto forma di vari condotti che confluiscono in un unico, l'epididimo ad andamento molto circonvoluto che continua nel condotto deferente.

La parete del tubulo seminifero è costituita da epitelio stratificato formato da gameti in diversi stadi di maturazione che sono disposti, in ordine da minore a maggiore maturazione, dalla parete verso l'interno del tubulo:

- spermatogonio;
- spermatocita primario;
- spermatocita secondario;
- spermatidio;
- spermatozoo.

La spermatogenesi dura circa 74 giorni.

Un solo spermatozoo è sufficiente per fecondare un ovulo, tuttavia un ml di sperma ne contiene circa 10^8 .

La spermatogenesi viene stimolata dall'FSH ipofisario ed è favorita dagli androgeni.

Fra i tubuli seminiferi c'è la cosiddetta zona interstiziale che contiene le cellule di Leydig che, stimulate dall'ICSH (*Interstitial Cells Stimulating Hormone*) ipofisario secernono testosterone.

Il testosterone ha anche azione anabolica favorendo la crescita ed accelerando poi la fusione dell'epifisi ossea come fase terminale della crescita stessa.

La secrezione dell'ICSH è regolata, in *feed-back* sull'ipotalamo, dalla concentrazione plasmatica del testosterone.

Lo stesso tipo di controllo non avviene per l'FSH come è schematizzato in fig. 3.1-2.

Nella donna la presenza di androgeni influenza lo sviluppo del clitoride, delle labbra e della peluria della vulva.

Gli androgeni determinano una riduzione della gonadotropina con inibizione dell'ovulazione.

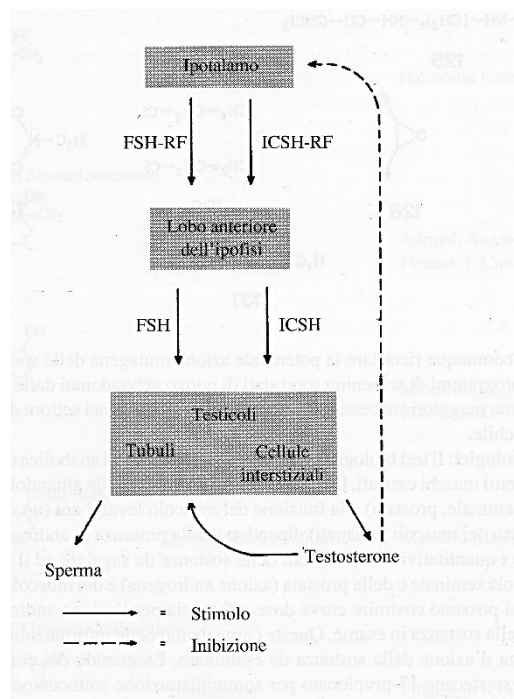
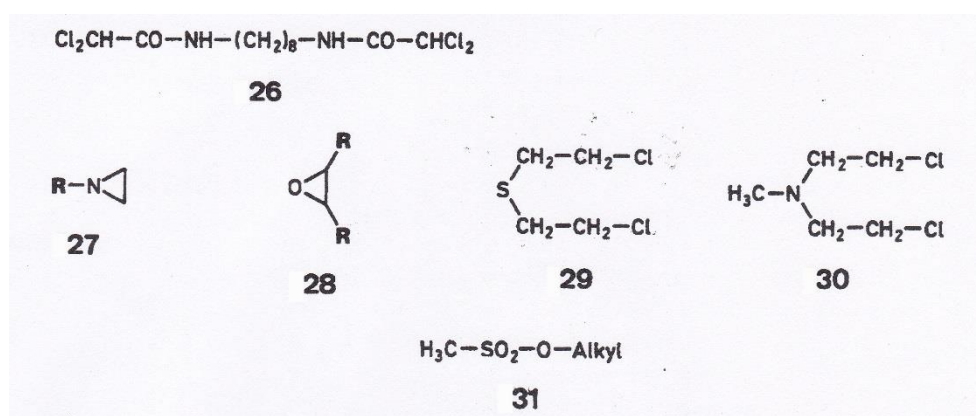


Fig. 3.1-2 Regolazione dei processi sessuali maschili (Schroeder et al.,1999).

La conoscenza della fisiologia della riproduzione nell'uomo oggi è ancora lacunosa e, nonostante si siano fatti progressi, non è ancora stato identificato un metodo contraccettivo ormonale maschile utilizzabile.

Programmi di *screening* su animali hanno dimostrato che quasi tutti gli ormoni steroidei possono indurre sterilità nell'uomo poiché determinano una riduzione dell'ICSH interferendo con il controllo in *feed-back* negativo sull'ipotalamo. Androgeni, estrogeni e progestinici della serie del noretisterone hanno questa attività.

Sono state individuate anche altre molecole che inibiscono la spermatogenesi quali 1,8 bis dicloroetilammino ottano (26) con azione diretta sui testicoli. Altre sostanze analoghe sono gli alchilanti come le aziridine (27), gli epossidi (28), le mostarde solforate (29) o azotate (30) e gli esteri degli acidi alcan solfonici (31).



Gli alchilanti, già usati come antitumorali, hanno azione mutagena e quindi non sono utilizzabili come contraccettivi.

Le case farmaceutiche hanno sospeso la sperimentazione in questo settore in attesa della scoperta di vie più promettenti che potrebbero svilupparsi anche grazie ad una migliore conoscenza della fisiologia riproduttiva maschile.

3.1.1.2 Anabolici

Già dal 1935 era stato rilevato che gli ormoni androgeni stimolano più o meno spiccatamente la sintesi proteica svolgendo quindi azione anabolizzante.

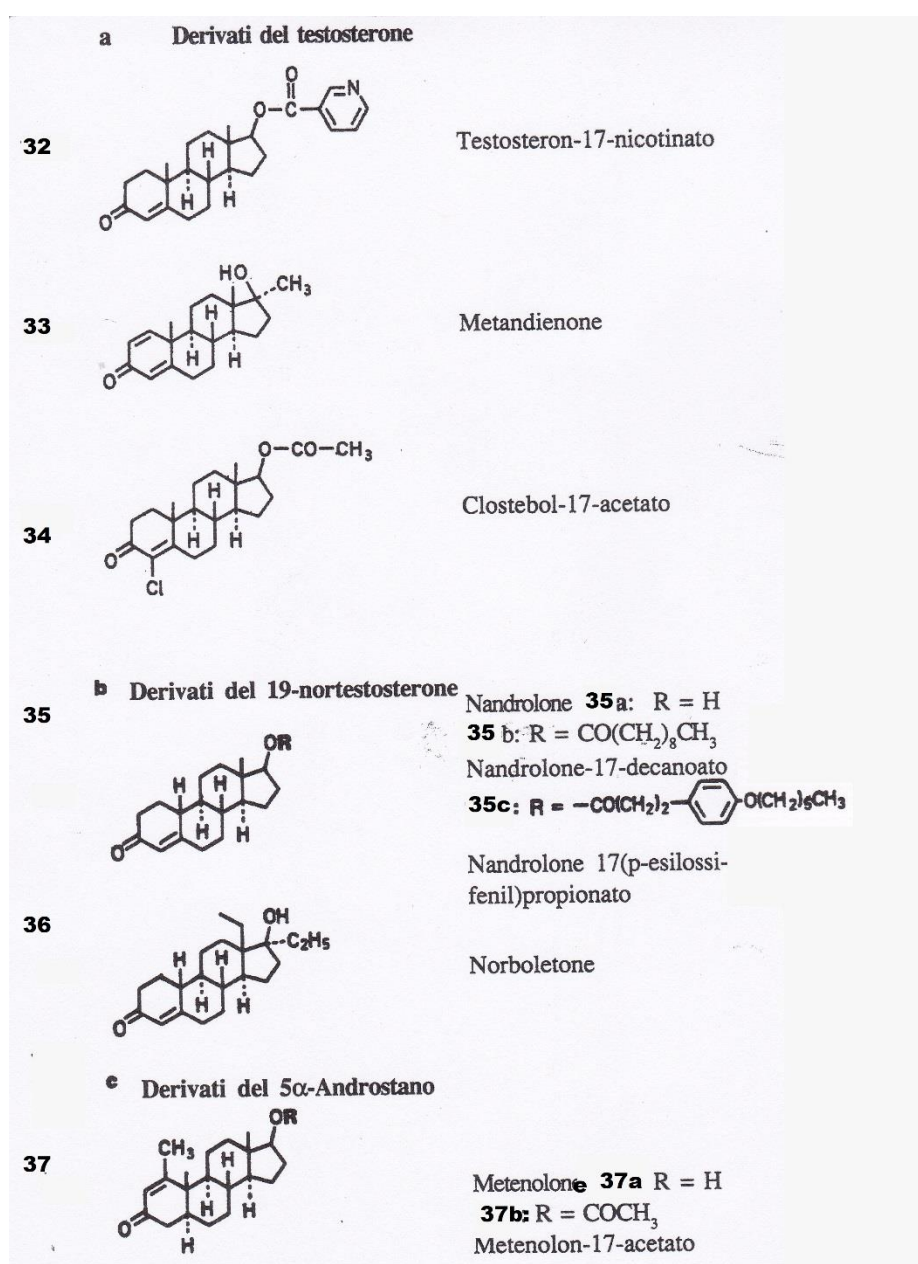
Ci fu subito uno sforzo a produrre molecole con effetto anabolico disgiunto da quello androgenico in modo da poterle utilizzare in terapie che richiedono attività anabolica senza interferire con la sfera sessuale.

La completa disgiunzione degli effetti non è mai stata ottenuta tuttavia sono state individuate e sintetizzate molecole con effetto anabolico prevalente. Anche per questi prodotti si è cercato di renderli somministrabili per os, con buona tollerabilità epatica e, possibilmente con rilascio prolungato.

Da questi presupposti sono nati il 19 nortestosterone (nandrolone) e il 5 α androstano (metenolone) e derivati.

Modifiche utili ad esaltare l'effetto anabolico sono: esterificazione in 17, alchilazione in 1, o in 17 o in 18, l'introduzione di un doppio legame in Δ^1 o di un atomo di Cl o di un eterociclo sull'anello A.

Di seguito sono riportati alcuni esempi.



3.1.2 Ormoni sessuali femminili

Si distinguono tre tipi di ormoni sessuali femminili: gli estrogeni ormoni steroidei follicolari, i progestinici ormoni steroidei del corpo luteo e le gonadotropine corioniche ormoni peptidici placentari.

In caso di parziale o totale carenza di estrogeni e/o progestinici si può intervenire con la terapia sostitutiva per eliminare i conseguenti disturbi di funzionamento dell'apparato genitale femminile.

Combinazioni di estrogeni e progestinici sono utilizzati nella prevenzione anticoncezionale ormonale.

Per migliorare farmacocinetica e farmacodinamica degli steroidi esogeni sono state apportate modifiche alle molecole naturali quali alchilazioni, sostituzioni varie, eterificazioni ed esterificazioni.

Sono state anche individuate molecole non steroidee ad azione estrogenica o antiestrogenica; sono molecole di sintesi utilizzate in ragione del loro spettro d'azione.

3.1.2.1 Estrogeni steroidei

Dei tre estrogeni naturali estrone (13), estradiolo (12) ed estriolo (14), il primo è stato isolato nel 1929 dall'urina di donne gravide e la sua struttura è stata determinata nel 1932.

Gli estrogeni hanno l'anello A aromatico, quindi il C10 non è mai sostituito, hanno un ossidrile in C3 ed un ossigeno in C17, alcoolico o chetonico.



Il più attivo è l'estradiolo che è in equilibrio red-ox con l'estrone.

Estrone ed estradiolo sono stati trovati nelle ovaie, nella placenta e nei testicoli; l'estrone anche nella corteccia surrenale.

Il sito di maggior produzione sono le ovaie e la placenta durante la gravidanza. L'estriolo, ancora attivo, è un prodotto di metabolizzazione di fase I degli altri estrogeni. La loro escrezione avviene dopo la solfatazione o glucuronilazione come biotrasformazione di fase II.

Azione biologica

Gli estrogeni stimolano la crescita e l'irrorazione sanguigna degli organi sessuali femminili (utero, vagina, tube), lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari femminili, determinano i cambiamenti dell'epitelio vaginale durante il ciclo uterino ed influiscono sull'equilibrio chimico-fisico della cervice uterina.

Nella fase proliferativa dell'endometrio (prima metà del ciclo uterino) gli estrogeni contribuiscono alla formazione della mucosa uterina.

Assieme al progesterone sono essenziali per un normale decorso del ciclo sessuale femminile e per il mantenimento della gravidanza.

Influiscono anche sulla libido ed il comportamento psichico della donna.

Nell'uomo gli estrogeni determinano un incremento dello sviluppo dei testicoli e del dotto spermatico.

Al di fuori della sfera sessuale gli estrogeni hanno una debole azione anabolica ed aumentano la formazione di tessuto adiposo sottocutaneo.

Assieme alla prolattina gli estrogeni hanno un'azione diretta sulla ghiandola mammaria.

La secrezione degli estrogeni è regolata in *feed-back* negativo sull'ipotalamo che, in eccesso di estrogeni, secerne fattori di inibizione che riducono la produzione ipofisaria di ormoni gonadotropi.

C'è anche un meccanismo di *feed-back* positivo per cui in eccesso di estrogeni, attraverso l'ipotalamo, aumenta la secrezione di LH che porterà all'aumento dei progestinici secreti dal corpo luteo nella seconda metà del ciclo mestruale.

Gli estrogeni esogeni assunti per os sono rapidamente metabolizzati nel primo passaggio epatico per cui sono richiesti alti dosaggi che determinano epatotossicità.

Ciò nonostante gli estrogeni naturali sono molto usati nella terapia sostitutiva per carenza climaterica ed in altri casi di carenza.

Uso terapeutico

Gli estrogeni si usano nella donna in presenza di sintomi da carenza quali amenorrea, dismenorrea, sterilità, frigidity, endometrite, disturbi climaterici, ecc..

Inoltre in caso di carcinoma mammario o prostatico e per bloccare la secrezione del latte.

Poiché determinano stress epatico la posologia deve essere mantenuta sotto controllo medico e sono controindicati in caso di disturbi epatici.

Gli effetti collaterali abbinati possono essere l'aumento di peso, la tendenza ad edemi e nausea.

Nelle combinazioni per la contraccezione si usa principalmente l'etinilestradiolo.

3.1.2.2 Progestinici

Il capostipite fisiologico è il progesterone (15), derivato del pregnano, steroide a 21 atomi di C.

Il progesterone ha gruppo chetonico in 3, un $\text{CH}_3\text{-CO-}$ in 17 e un doppio legame Δ^4 , tuttavia non sono caratteristiche indispensabili all'azione progestinica, come si evince dalla struttura di altri progestinici semisintetici.

Il progesterone è stato isolato nel 1934 da corpi lutei suini ed è stato caratterizzato strutturalmente nel 1935.

Azione biologica

Il progesterone è prodotto soprattutto dal corpo luteo nella seconda metà del ciclo mestruale dopo l'ovulazione.

Durante la gravidanza è prodotto dalla placenta.

Viene metabolizzato ed eliminato come glucuronide; fra gli steroidi C21 è quello che si trova in maggiore concentrazione nelle urine delle donne gravide.

A livello della mucosa uterina (endometrio) favorisce il passaggio dalla fase proliferativa a quella secretiva. Se un ovulo viene fecondato il progesterone inibisce le ovulazioni successive garantendo la gravidanza.

Congiuntamente agli estrogeni stimola la crescita del miometrio che viene poi bloccato in caso di gravidanza; ancora in cooperazione con gli estrogeni partecipa a predisporre la ghiandola mammaria per l'allattamento.

Il progesterone influisce sulle caratteristiche del secreto cervicale uterino ed aumenta la temperatura basale.

Gli effetti extra-genitali dei progestinici sono simili a quelli dei mineralcorticoidi e dei glucocorticoidi (anch'essi C21) ma hanno minore intensità.

Uso terapeutico

Oltre che nella contraccezione i progestinici sono usati nella terapia sostitutiva quando si manifestano sintomi quali disturbi mestruali (amenorrea, dismenorrea, emorragia disfunzionale), sterilità, aborti abituali o imminenti (insufficienza del corpo luteo).

Il progesterone naturale è disponibile tuttavia non è molto importante perché per via orale viene distrutto dal fegato.

Alla sua somministrazione parenterale si preferisce quella orale di altri prodotti ad attività progestinica studiati per avere inoltre buona attività e scarsi effetti collaterali.

Tali prodotti provengono, per sintesi o semisintesi, dal progesterone (15), dall'idrossiprogestosterone (16), dal testosterone (11) e dal nandrolone (35 a).

Tratto da *Schroeder et al.*, 1999

3.2 I recettori intracellulari

Mediatori con caratteristiche altamente lipofile come gli ormoni steroidei ed alcune vitamine possono facilmente attraversare la membrana citoplasmatica ed attivare recettori posti all'interno della cellula.

È possibile quindi per questi mediatori svolgere un'azione di modifica della trascrizione genica agendo direttamente sul nucleo.

E. Jensen fu il primo ad avanzare l'ipotesi del meccanismo di azione nucleare diretta da parte degli ormoni steroidei. Jensen condusse test con estradiolo marcato con ^3H che, somministrato in vivo, si concentrava nel nucleo delle cellule bersaglio.

I recettori intracellulari sono coinvolti nei processi di regolazione della crescita, del differenziamento cellulare e dell'omeostasi.

I recettori intracellulari si differenziano da quelli di membrana, oltre che per la localizzazione, per il fatto che la loro attivazione a volte non prevede l'interazione con un ligando specifico ed anche perché non agiscono attraverso secondi messaggeri ma interagiscono direttamente con il DNA come promotori o inibitori della trascrizione.

Localizzazione intracellulare

In genere i recettori intracellulari sono proteine che, una volta completata la loro elaborazione nel reticolo endoplasmatico, vengono trasferiti all'interno dell'involucro nucleare.

Fanno eccezione i recettori dei glucocorticoidi, dei mineralcorticoidi, del progesterone e degli androgeni che risiedono nel citoplasma e, solo se accoppiati al ligando, si trasferiscono nel nucleo.

Meccanismo di azione ligando dipendente

Questi recettori, ovunque si trovino, in mancanza del ligando sono legati a *heat shock proteins* (hsp) che li inibiscono dall'espletare qualunque attività poiché impediscono la loro dimerizzazione ed occupano i siti deputati al legame con il DNA.

L'arrivo del ligando provoca alterazioni strutturali che fanno staccare le hsp e permettono al recettore di dimerizzare formando omodimeri o eterodimeri. Questi complessi sono in grado di riconoscere le HRE (*Hormon Responsive Element*), sequenze di risposta all'ormone, sul DNA e di interagire con queste.

In questo modo si contribuisce al completamento del complesso di proteine necessario ad attivare la trascrizione di un particolare gene bersaglio.

Meccanismi di attivazione in assenza di ligando

Negli ultimi anni è stato dimostrato che i recettori di progesterone, estrogeni, ormoni tiroidei e altri possono essere attivati in assenza di ligando ma come conseguenza dell'attivazione di recettori di membrana come i recettori dell'EGF (*Epithelial Growth Factor*) fattore di crescita epidermico, IGF-I insulinosimile e TGF trasformante, oppure anche quelli di neurotrasmettitori quali la dopamina.

Il meccanismo di funzionamento di questi recettori non è ancora chiarito completamente; è stato provato che sono certamente coinvolti trasduttori del segnale intracellulare come il protooncogene ras e le proteino chinasi A e C (PKA e PKC).

Tratto da *Clementi e Fumagalli, 2004*

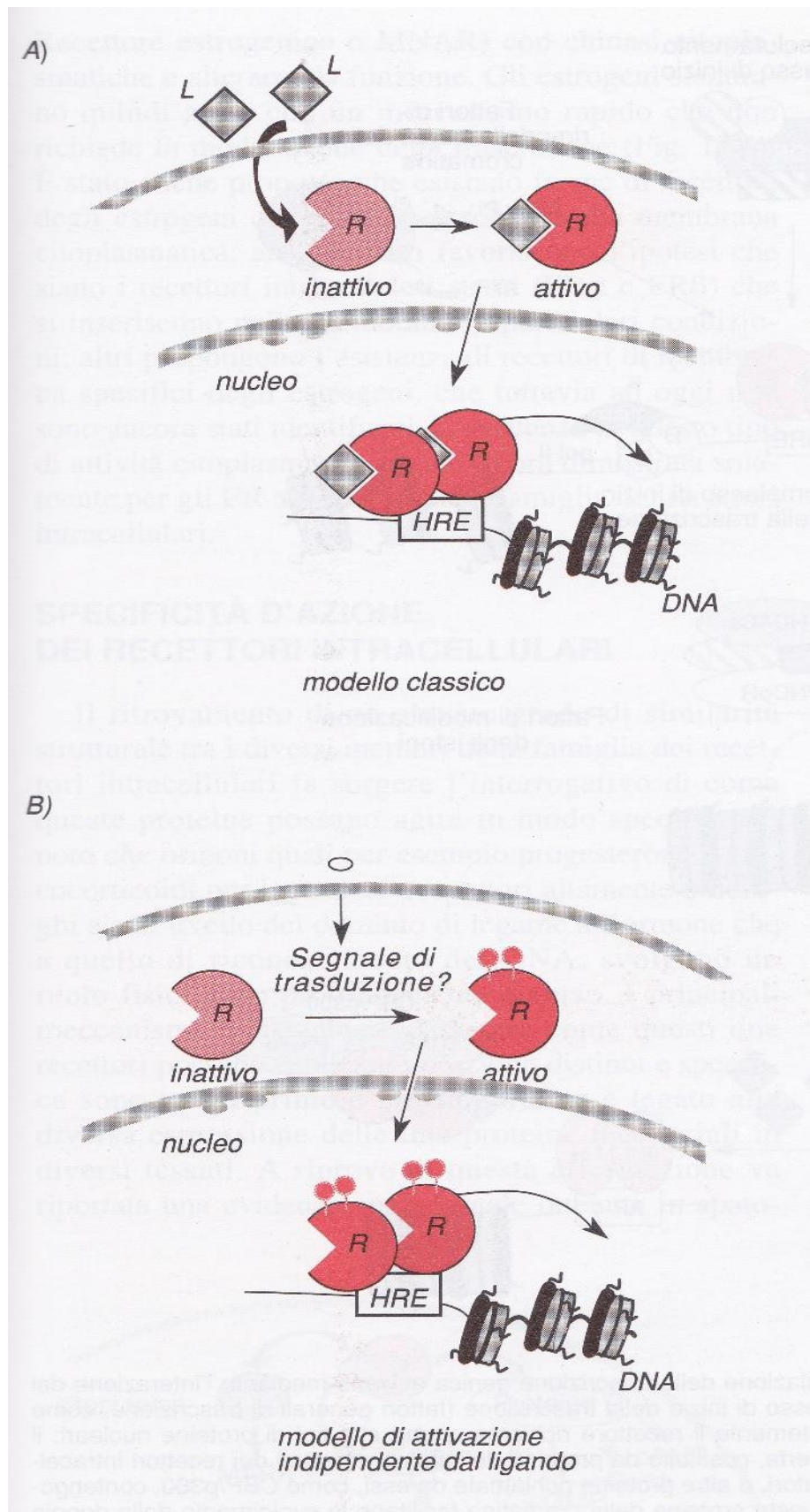


Fig. 3.2-1 Meccanismi d'azione dei recettori intracellulari (Clementi e Fumagalli, 2004).

4. GLI STEROIDI ANABOLIZZANTI

4.1 Il testosterone

È il più importante ormone maschile responsabile dello sviluppo fisico e sessuale; da esso derivano molti steroidi anabolizzanti.

L'effetto anabolizzante può essere utilizzato sia per scopi terapeutici, sia per migliorare le prestazioni sportive grazie all'aumento della massa muscolare.

Questi steroidi sono propriamente detti "anabolizzanti androgeni" poiché esplicano sia l'effetto anabolizzante di aumento della massa muscolare stimolando la sintesi proteica, sia l'effetto androgenico di sviluppo e maturazione degli organi sessuali e dei caratteri sessuali secondari maschili. Il testosterone è prodotto in entrambi i sessi da ghiandole endocrine diverse; regola sia i processi fisiologici legati al sesso che processi non legati al sesso, agendo su recettori distribuiti in diversi organi e tessuti quali: cervello, cuore, polmoni, muscoli, pelle, organi sessuali ed altri.

Nell'uomo è prodotto principalmente nei testicoli (95%) e nelle ghiandole surrenali (*Taylor, 2002*).

Nella donna è prodotto nelle ovaie e nel surrene: la produzione surrenale può aumentare in condizioni di stress.

Sebbene la quantità prodotta sia superiore nell'uomo, il testosterone non è un ormone esclusivamente maschile ma è prodotto in entrambi i sessi ed è importante sia per l'uomo che per la donna.

Durante la pubertà la produzione endogena di T aumenta naturalmente causando evidenti effetti fisiologici nel corpo dei ragazzi: la voce incupisce, crescono i peli corporei e facciali, le ghiandole sebacee producono più sebo provocando acne, si ha lo sviluppo degli organi sessuali (pene, testicoli, vescichette seminali), lo sperma contiene spermatozoi maturi e si ha un aumento della libido.

L'effetto anabolico del T si evidenzia in questa fase con una crescita della massa corporea con cambiamenti strutturali in conseguenza della maggiore velocità della sintesi proteica.

L'uomo ne produce tra 2.5 e 11 mg al giorno, mentre la donna solo 0.25 della corteccia surrenale (*Rosenfield, 1972*).

Il basso livello di T ed il più alto livello di estrogeni determinano nella donna minor produzione di tessuto muscolare, statura più piccola con ossa più predisposte all'invecchiamento ed una maggiore tendenza all'immagazzinamento dei grassi.

Nell'uomo la produzione di T può variare anche di 4 volte; maschi con più alti livelli di T saranno più muscolati e tenderanno ad essere più aggressivi. Nella donna la produzione di T può variare di 10 volte nel tempo; aumenta nei cinque giorni precedenti e successivi l'ovulazione con aumento del desiderio sessuale in questo periodo (*Tenover, 1992*).

Sebbene fosse chiaro già da molti secoli che i testicoli giocassero un ruolo essenziale nello sviluppo dei caratteri maschili, il ruolo del testosterone è stato capito solo in tempi recenti.

Nel 1800 furono condotti molti esperimenti su animali con rimozione o trapianto di testicoli seguendo protocolli molto più rozzi di quelli odierni. Tali esperimenti costituirono la base della moderna endocrinologia e portarono alla produzione dei primi preparati ormonali.

Il testosterone veniva ottenuto dalla filtrazione di grandi volumi di urina o estraendolo direttamente dai testicoli degli animali.

Nel 1935 scienziati olandesi isolarono la molecola del testosterone da testicoli di topo.

Su quella base una ricerca tedesca condotta da Adolph Butenandt identificò una via di sintesi del testosterone che gli fruttò il premio Nobel per la chimica.

Iniziarono le utilizzazioni terapeutiche dell'ipogonadismo ma in parallelo Adolf Hitler promosse l'uso del testosterone per i suoi effetti anabolici. La Germania nazista, perseguendo il mito del superuomo ariano, sperimentò il testosterone su animali e poi sui soldati per aumentarne l'efficienza e l'aggressività in campo durante la seconda guerra mondiale.

Nel 1945, alla fine della guerra, gli alleati usarono steroidi anabolizzanti per ricostituire la massa corporea dei sopravvissuti ai campi di concentramento che si trovavano in condizioni di grave denutrizione.

Molti medici allargarono l'uso del testosterone al trattamento di altre patologie quali l'impotenza e l'anemia tuttavia furono presto evidenti degli effetti collaterali potenzialmente gravi e non ancora sufficientemente conosciuti.

Le applicazioni del testosterone sembrarono subito molto ampie, coprendo aspetti quali lo sviluppo sessuale ed il mantenimento dell'efficienza fisica: si pensò di aver individuato la mitica " fonte della giovinezza".

Successivamente furono isolati e sintetizzati anche diidrotestosterone e nandrolone due steroidi naturali che portarono gli scienziati a capire che gli effetti androgenici ed anabolici degli steroidi potevano essere variati agendo sulla struttura della molecola.

Furono sviluppati più di mille analoghi del testosterone, nandrolone e diidrotestosterone alcuni dei quali con effetti anabolici più spiccati ma sempre con un effetto androgenico residuo.

Uno dei principali errori iniziali fu quello di pensare che testosterone e diidrotestosterone avessero recettori diversi e che l'effetto anabolizzante benefico fosse merito del solo testosterone.

Inibendo la conversione testosterone → diidrotestosterone si sarebbe così raggiunto l'obiettivo.

Successivamente si capì che esiste un solo tipo di recettore e che non è possibile ottenere una selettività tissutale verso quei tessuti implicati nell'anabolismo. Al contrario il diidrotestosterone risulta tre o quattro volte più affine del testosterone ai recettori comuni e che la differenza tra azione anabolica e androgena dipende solo dalla distribuzione tissutale della reduttasi che catalizza la conversione del testosterone in DHT.

A livello terapeutico gli steroidi anabolizzanti sono utilizzati nella terapia sostitutiva del testosterone (carente produzione endogena) ed in caso di eccessivo catabolismo proteico.

Nei bambini si trattano casi di pubertà ritardata, anemia ed ipogonadismo; nell'adulto si trattano particolari tipi di anemia, angioedema ereditario, osteoporosi, deperimenti fisico-muscolari derivanti da periodi di forzata stasi ecc..

Sono 3 i meccanismi attraverso i quali gli steroidi anabolizzanti aumentano la massa della muscolatura scheletrica:

- meccanismo anabolizzante con stimolazione della sintesi proteica attraverso recettori situati nelle cellule muscolari scheletriche.
- meccanismo anticatabolico che inibisce la degradazione delle proteine durante uno stress fisico, promossa dai glucocorticoidi come il

cortisolo. Gli steroidi anabolizzanti competono con i glucocorticoidi per i siti di legame su recettori nucleari.

- azione sul bilancio dell'azoto con spostamento dell'equilibrio verso la sua utilizzazione nella sintesi proteica.

Naturalmente la dieta dovrà fornire un adeguato apporto proteico affinché questi meccanismi promossi portino ad un effetto significativo.

Anche l'effetto psicologico contribuisce allo sviluppo della massa muscolare in quanto l'aumento di aggressività, euforia e diminuzione della sensazione di fatica permettono di sopportare lunghi e pesanti programmi di allenamento. Per poter sfruttare l'effetto anabolizzante senza dover subire eccessiva azione androgenica sono stati sintetizzati steroidi con modifiche rispetto a quelli endogeni in modo da ottenere la disgiunzione degli effetti.

Modifiche strutturali sono inoltre state studiate per poter assumere questi prodotti anche per via orale; il testosterone non è assumibile per tale via poiché inattivato dal metabolismo di primo passaggio epatico.

In alternativa alla via orale è comunemente usata quella intramuscolare per la somministrazione di steroidi resi più lipofili mediante modifiche alla molecola. In questo modo si ha un'attività minore ma anche una minore tossicità epatica oltre ad una riduzione della frequenza di assunzione; lo steroide viene infatti accumulato nel tessuto della zona di iniezione e rilasciato lentamente.

Questo meccanismo porta alla possibilità di poter rilevare l'assunzione di steroidi iniettabili per un periodo molto più lungo rispetto a quelli orali e rende quindi i test antidoping più efficaci.

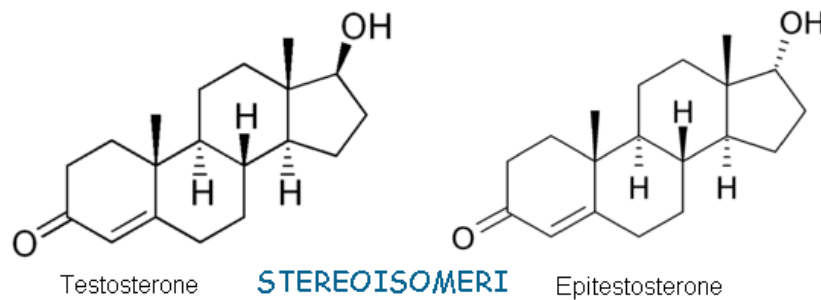
Gli atleti che usano steroidi anabolizzanti seguono protocolli molto distanti da quelli usati a scopi terapeutici.

I dosaggi possono essere anche 100 volte superiori ed i vari prodotti vengono spesso sovrapposti (*stacking*), alternati, sospesi dopo una graduale riduzione (*pyramiding*) per completare un ciclo che, dopo un periodo di astinenza, viene ripetuto.

Un trattamento con steroidi anabolizzanti, accompagnato da una dieta proteica e da un opportuno programma di allenamento fisico può portare ad un aumento di 2 kg di massa muscolare in 2/3 mesi.

Uno dei parametri utilizzati per smascherare l'abuso di steroidi anabolizzanti è il rapporto tra testosterone ed epitestosterone, suo principale metabolita.

Se da un'analisi dell'urina tale rapporto risulta eccessivo (maggiore di 6), in mancanza di una giustificazione fisiologica provata (bassa escrezione di epitestosterone), si ipotizza l'assunzione di testosterone esogeno.



4.2 Effetto androgenico ed effetto anabolizzante

Gli steroidi anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone prodotti per esaltare l'effetto anabolizzante e ridurre quello androgenico. Lo SA "perfetto", cioè solo anabolizzante, non è stato tuttavia ancora prodotto. Precisiamo quali sono gli effetti androgenici e quali quelli anabolizzanti:

- Effetti androgenici
 - sviluppo iniziale del pene (uomo) e del clitoride (donna)
 - crescita e sviluppo delle vescicole seminali (uomo)
 - crescita e sviluppo della prostata (uomo)
 - aumento della densità dei peli
 - sviluppo e forma della pelosità pubica
 - aumento della densità e distribuzione dei peli sul viso
 - incupimento del tono della voce (donna)
 - aumento della secrezione delle ghiandole sebacee
 - aumento della libido e risveglio degli interessi sessuali (entrambi i sessi)
- Effetti anabolici
 - aumento della densità delle ossa
 - aumento della concentrazione di emoglobina
 - aumento della dimensione degli eritrociti
 - rafforzamento del sistema immunitario, soprattutto dei linfociti T

- effetto sulla quantità e distribuzione del grasso corporeo
- aumento della ritenzione di azoto e della sintesi proteica
- aumento della dimensione degli organi viscerali
- aumento della ritenzione di molti elettroliti
- aumento dell'altezza durante la pubertà (sinergismo con l'ormone della crescita)
- aumento della massa dei muscoli scheletrici

Poiché dallo studio di tutti i possibili derivati del testosterone non si è individuato uno steroide totalmente anabolizzante, è più corretto chiamarli anabolico/androgenici.

Molte delle molecole studiate sono state commercializzate come anabolizzanti con residua azione androgenica.

Essendo molecole di sintesi non sono veri ormoni: interagiscono tuttavia con gli stessi recettori variamente distribuiti nei vari organi e per i quali presentano diverse affinità.

Alcuni sono più affini ai recettori cerebrali piuttosto che a quelli muscolari per cui l'effetto ottenuto è più o meno androgenico o anabolico.

Per quantificare questa dissociazione di effetti è stato istituito l'indice anabolico-androgenico.

Le misure sperimentali di questi effetti non sono state condotte sull'uomo ma solo su animali e quindi si pone il problema della applicabilità di tali risultati all'uomo.

Storicamente sono stati sviluppati studi sui roditori verificando gli effetti androgenici sulla prostata e sulle vescicole seminali dopo castrazione.

Anche l'effetto anabolico è stato studiato su roditori verificando l'accrescimento di un particolare muscolo, il "levator ani"; questo protocollo si espone a due tipi di critica:

- i roditori non svolgeranno alcun esercizio per lo sviluppo muscolare
- il muscolo utilizzato per le misure non è un muscolo scheletrico e, al contrario, è coinvolto nella attività sessuale per cui il suo sviluppo non può essere attribuito a soli processi anabolici.

Nonostante queste imperfezioni questo tipo di studi è rimasto alla base dello sviluppo delle numerose molecole prodotte e commercializzate dalle case farmaceutiche.

Principali modifiche alla molecola del testosterone

Modifiche relativamente limitate alla molecola del testosterone determinano importanti variazioni in termini di effetto anabolico, durata dell'azione, dose richiesta, via di somministrazione.

Il testosterone assunto per via orale non è molto attivo poiché è poco assorbito dalla parete gastrica e dall'intestino tenue.

La parte che non è degradata dall'acidità è velocemente metabolizzata dal fegato.

Se però si aggiunge un alchile (metile o etile) in posizione 17a, la metabolizzazione viene rallentata e la via orale diventa praticabile. Il metiltestosterone ha una potenza 4 volte maggiore e i metaboliti hanno ancora il metile in posizione 17 (*Taylor, 2002*); la metabolizzazione dell'alchile in 17a avviene solo dopo l'azione farmacodinamica sul recettore (*Alkalay et al., 1972*).

Esempi di questi derivati sono:

- metil testosterone
- fluossimesterone
- noretandrolone

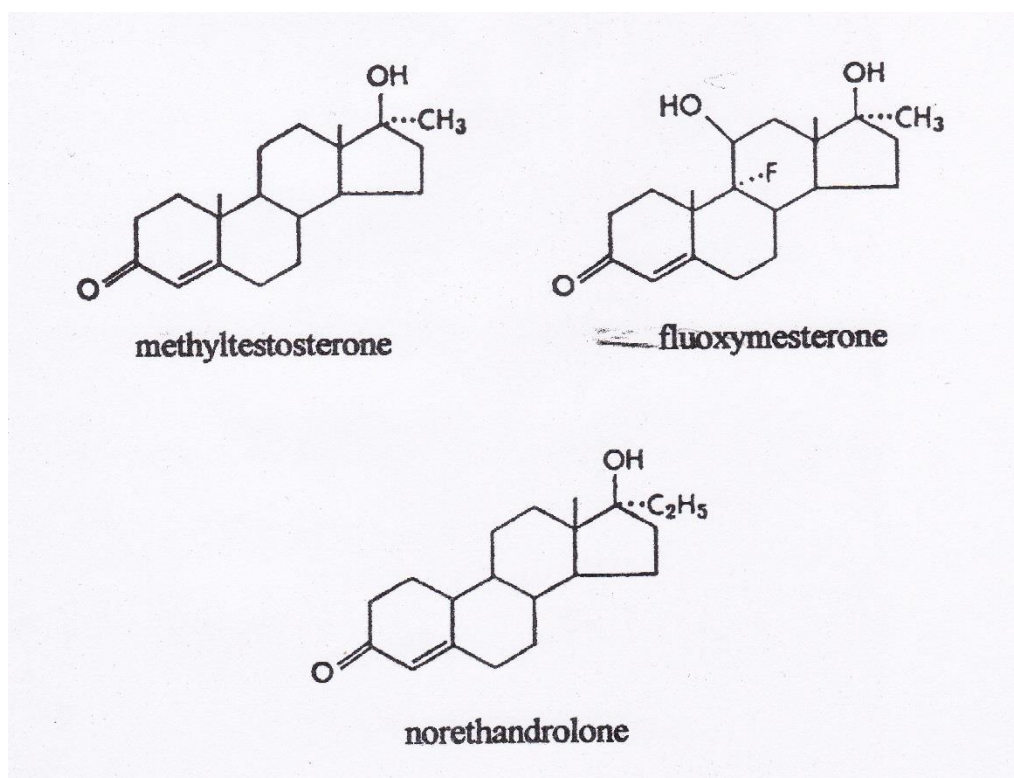


Fig. 4.2-1 Modifiche alla molecola del testosterone in posizione 17- a

Anche le modifiche in 17β quali le esterificazioni dell'ossidrile sono utili. L'esterificazione dell'ossidrile diminuisce la polarità della molecola rendendola più lipofila.

Ciò determina un rilascio più lento dal tessuto nel caso di somministrazione intramuscolare ed una più lenta metabolizzazione in quanto si deve aggiungere l'azione iniziale delle idrolasi che così rendono lo steroide attivo.

Anche le albumine plasmatiche tenderanno a legare lo steroide esterificato, tanto più tenacemente quanto più è lunga la catena dell'acido utilizzato (*Junkmann, 1957*).

Esempi di questi prodotti sono:

- testosterone cipionato
- testosterone decanoato

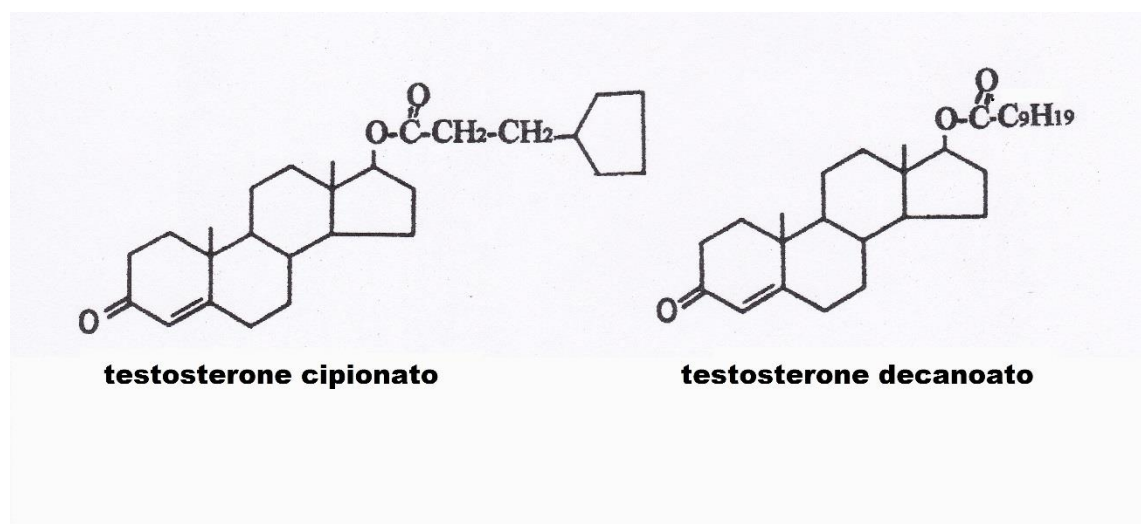


Fig. 4.2-2 Modifiche alla molecola del testosterone in posizione $17-\beta$

che hanno esterificazioni abbastanza lipofile da consentire la somministrazione orale in quanto il metabolismo di primo passaggio epatico sarà sufficientemente rallentato.

Sono state inoltre studiate molte altre modifiche alle posizioni 2,9,11 e 19 e sono stati rilevati dei cambiamenti della attività quali:

- riduzione della velocità di degradazione del complesso steroide-recettore nucleare, con prolungamento della stimolazione della cellula (*Regozkin and Feldkoren, 1979*).

- riduzione della metabolizzazione dello steroide nel citoplasma con conseguente aumento della disponibilità dello stesso per il legame ai recettori intracellulari (*Liao et al., 1973*).
- aumento specifico dell'affinità per i recettori. Succede infatti che, sebbene i vari steroidi competano tutti per legarsi ai recettori (*Price, 1975*), certe modifiche molecolari hanno determinato maggiore affinità per i recettori posti su una certa famiglia di cellule rispetto alle altre.
- modifiche strutturali che rendano la molecola più planare aumentano l'attività anabolica. Ciò infatti inibisce le conversioni enzimatiche del testosterone a DHT (diidrotestosterone) e l'aromatizzazione ad estrogeno, aumentando l'effetto anabolico (*Wilson and Griffin, 1980*).
- modulazione dell'affinità per le SHBG, globuline di trasporto degli ormoni sessuali per aumentare la quota libera. Considerando che il 99% degli ormoni steroidei circola come quota legata alle proteine lipofile plasmatiche e solo l'1% è la quota libera (*Lee et al., 1984; Belgorosky and Rivarola, 1983*), si capisce che anche una piccola diminuzione dell'affinità aumenta percentualmente molto la quota libera.
- mantenimento della velocità di produzione gonadica di testosterone che si riduce se viene assunto del testosterone esogeno mentre l'assunzione di una molecola modificata limita tale effetto di autoregolazione (*Jones et al., 1977*).
- migliore sinergismo anabolico con altri mediatori endogeni quali GH, IGF-1 ed EPO.

Modifiche strutturali apportate alla molecola del testosterone possono dare più di uno degli effetti sopra citati considerando anche la possibilità di sommare più di una modifica.

Per esempio l'alchilazione in 17 α migliora l'assumibilità orale e modifiche in 2,9 o 11 migliorano le proprietà anaboliche. Oppure l'esterificazione in 17 β che aumenta l'emivita e le modifiche in 2,9 e 11 che aumentano l'effetto anabolico.

Esempi di molecole derivate da modifiche del testosterone con maggiori qualità anaboliche sono:

- stanozololo
- nandrolone fenilpropionato

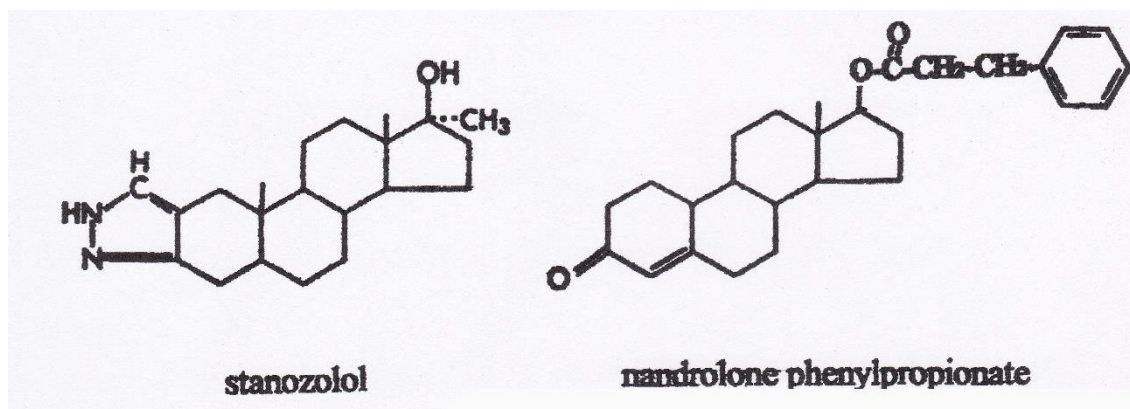


Fig. 4.2-3 Strutture molecolari di stanozololo e nandrolone fenilopropionato

L'indice anabolico/androgenico

Il confronto tra effetto androgenico e anabolico è stato quantificato in termini di "indice a/a" definito come il rapporto tra potenza androgenica e attività anabolica, attribuendo al testosterone il valore unitario come riferimento.

Per giudicare la potenza androgenica la tipica procedura consiste nella misurazione, a seguito della somministrazione di S.A., della crescita delle vescicole seminali (come %) e della prostata nei ratti.

A seguito delle differenti risposte di questi tessuti ad uno stesso S.A. viene fatta una media dei risultati.

L'accrescimento del "levator ani" misura l'attività anabolica, anche se, questo muscolo potrebbe non essere l'ideale per questo uso dato che contiene più recettori androgenici del muscolo scheletrico (*Kreig and Voigt, 1976; Max et al., 1981*).

Facendo poi il rapporto tra i due valori (anabolico/androgenico) si ottiene un numero che correla la risposta anabolica/androgenica di uno specifico steroide e si chiama indice anabolico/androgenico.

Se questo indice è maggiore di 1 si ha una tendenza all'effetto anabolico e quindi il nostro S.A. sarà classificato come anabolizzante, se invece è minore di 1 avrà attività androgenica.

Normalmente i valori del ratto dell'indice anabolico/androgenico sono giudicati attendibili anche per l'uomo, anche se sono possibili variazioni dovute alla specie.

Alcuni valori dell'indice a/a sono indicati di seguito (*Wright, 1978; Taylor, 1991*):

testosterone	1
testosterone cipionato	1
metiltestosterone	1-4
metandrostenolone	2-7
fluroximesterone	2-6
bolasterone	2-5
noretandrolone	3-7
oximetolone	3-8
oximesterone	4-7
nandrolone	5-16
nandrolone fenilpropionato	11-12
nandrolone decanoato	11-12
stanozololo	5-20
metenolone	7-16
oxandolone	13
etilestrenolo	8
norboletone	22
dimetazina	14-22

Nandrolone e 19-nor androgeni

Il nandrolone, o 19-nortestosterone, e il testosterone hanno una struttura molecolare molto simile.

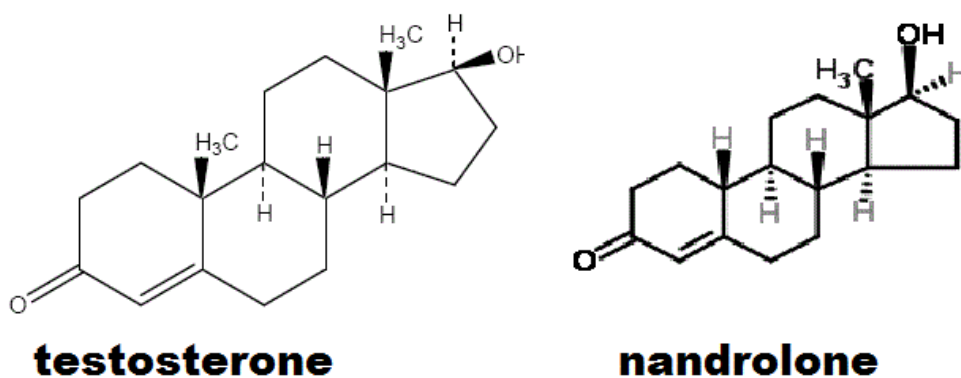


Fig.4.2-4 Struttura molecolare del T (17- β -idrossi-androst-4-en-3-one) e nandrolone

Il nandrolone è, tra i 3 steroidi naturali (testosterone, DHT, nandrolone) quello con il più alto rapporto anabolico/androgenico, a causa del fatto che è biotrasformato in tessuti target con alte concentrazioni di 5 α reduttasi in un composto meno potente, chiamato diidronandrolone (DHN) (Giorgi, 2011).

La rimozione del doppio legame C4-C5 abbassa di diverse volte la capacità del nandrolone, trasformato DHN, di legarsi ai recettori androgenici, invece incrementa la capacità del T, trasformato in DHT, di legarvisi.

Se si cerca un effetto anabolico e non androgenico questo è un aspetto positivo e ricercato che rende il nandrolone e i suoi derivati ottime basi per la sintesi di nuovi S.A..

Steroidi 5 α -non riducibili

Altro discorso invece riguarda il metenolone, il stanazololo e l'oxandrolone in quanto questi derivano dal DHT, non dal nandrolone, e non sono trasformabili dall'enzima 5 α - reduttasi, quindi nei tessuti con alte concentrazioni di questo enzima nessuno di loro cambia la propria azione.

Hanno quindi un indice anabolico/androgenico bilanciato; sono utilizzati molto dalle atlete dato che hanno un minore sviluppo di effetti androgenici e vengono classificati come anabolici.

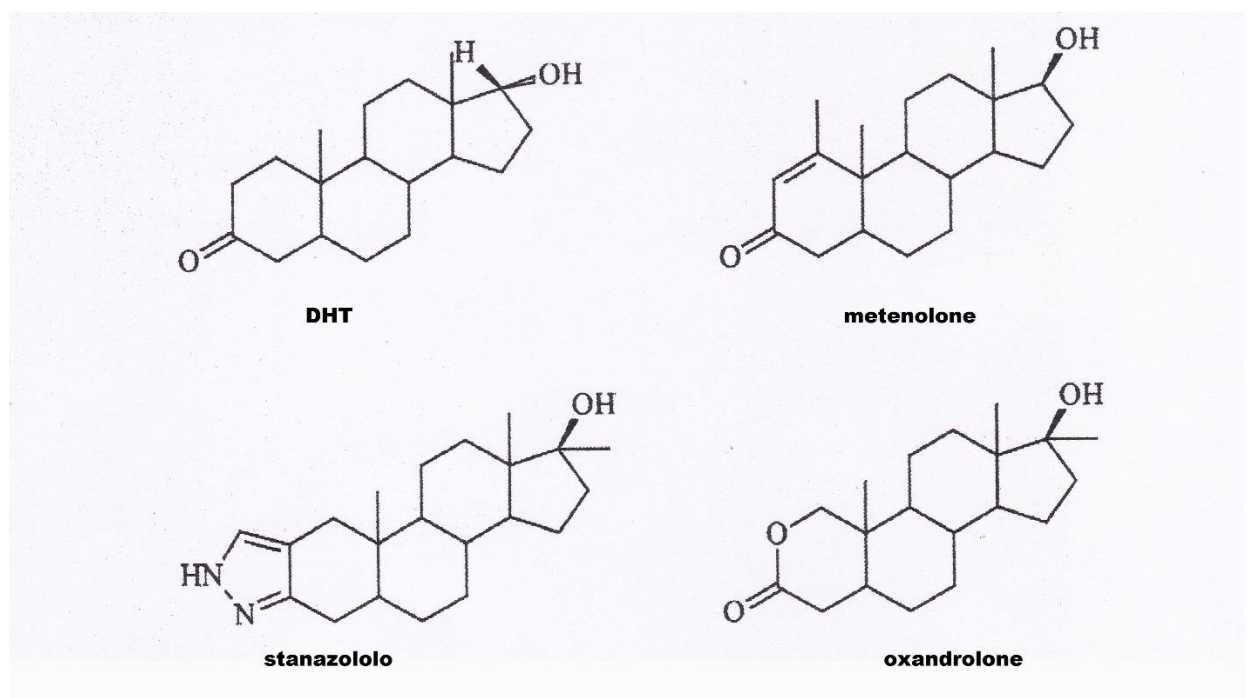


Fig.4.2-5 strutture molecolari di DHT, metenolone, stanazololo e oxandrolone

4.3 Fisiologia dell'anabolismo

Il testosterone è conosciuto ormai da molti decenni tuttavia il meccanismo con cui determina anabolismo non è ancora completamente chiaro.

Il principale meccanismo sembra essere quello diretto secondo il quale il T stimola un recettore androgenico che promuove la sintesi proteica.

Non sono tuttavia esclusi altri meccanismi indiretti quali attivazione/blocco di altri recettori, stimolo della secrezione di altre sostanze, facilitazione del trasporto di nutrienti ai tessuti muscolari e riduzione del catabolismo proteico.

Per capire meglio i meccanismi dell'anabolismo è utile conoscere il processo con cui un muscolo cresce.

È un processo complicato che spesso si semplifica nella sintesi di proteine. In realtà il processo prevede la fusione di nuove cellule, dette cellule satellite, a quelle della fibra muscolare da potenziare.

La scoperta delle cellule satellite risale al 1961 e ha dato inizio a grandi sforzi di ricerca in questa direzione.

È stato scoperto che queste cellule possono essere rigenerate durante tutta la vita e che non sono unità funzionali dirette ma che forniscono elementi per riparare i danni che insorgono nelle cellule muscolari attive.

Le cellule satellite sono normalmente quiescenti e ancorate all'esterno delle cellule muscolari, in attesa di uno stimolo che le attivi.

Lo stimolo viene da un danno alla fibra madre; la cellula satellite inizia allora a proliferare (stadio di "proliferazione") formando mioblasti, cellule giovani che si fondono con la cellula madre donandole nuovi nuclei (stadio di "differenziazione"), che si aggiungono ai molti nuclei che già i miociti possiedono (polinucleati).

In questo modo il miocita può gestire più citoplasma e sintetizzare più actina e miosina per un potenziamento dei sarcomeri.

L'aumento del numero di nuclei determina anche un aumento della dimensione della cellula e partecipa alla distinzione tra fibre lente (aerobiche) e veloci (anaerobiche) (*Edgerton e Roy 24, 1991*).

È da notare che in questo processo di ipertrofia non viene aumentato il numero dei miociti ma solo la loro dimensione e la loro funzionalità proteosintetica.

Parallelamente, la fusione di più cellule satellite tra di loro può dar vita anche ad un processo di iperplasia con la formazione di nuove cellule muscolari: questo tuttavia, in un soggetto adulto, è un processo secondario.

La catena dell'anabolismo

Il processo anabolico nasce da un danno iniziale al tessuto muscolare e termina con la riparazione del danno e crescita del muscolo. Si possono distinguere varie fasi:

- Lo stimolo iniziale

L'esercizio muscolare intenso è alla base di un processo anabolico e ne costituisce l'innescò senza il quale nessun prodotto anabolizzante è capace di sviluppare la sua azione. Sono infatti i piccoli e localizzati danni cellulari prodotti dall'esercizio muscolare stesso ad iniziare il processo anabolico; il muscolo reagisce al danno sviluppando un processo riparatorio e di ulteriore potenziamento per adattarsi alle nuove condizioni di carico imposte.

- Risposta iniziale

La prima risposta ad una danno tissutale, come succede in ogni altra parte del corpo, è una risposta infiammatoria. I fosfolipidi della parete cellulare vengono degradati dalla fosfolipasi A_2 con formazione di acido arachidonico che inizia la sua cascata per produrre prostaglandine, prostacicline e trombossani per azione catalitica delle cicloossigenasi e leucotrieni e HETE per azione delle lipoossigenasi.

Le prostaglandine, soprattutto la PGE2 e PGF2 α sono alla base del controllo della fase successiva di innescò localizzato di tessuto.

La PGE2 stimola la produzione di NO, con azione vasodilatatoria a sostegno dell'irrorazione locale, e di HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) che è un attivatore delle cellule satellite.

L'ac. arachidonico stimola anche i nocicettori, come è dimostrato dall'indolenzimento che segue una seduta di esercizio muscolare intenso.

Si può dire che lo sviluppo di questo processo dipenda dalla intensità dell'esercizio fisico e dalla disponibilità di ac. arachidonico nei fosfolipidi delle membrane dei miociti.

L'ac. arachidonico non è il più comune tra gli ac. grassi che vanno a comporre le code dei fosfolipidi; la sua disponibilità dipende dalla dieta e dalla velocità di utilizzo.

In difetto di ac. arachidonico tutto il processo rallenta.

Anche la stimolazione dei nocicettori è maggiore se tutto il processo è sostenuto dalla disponibilità dell'ac. arachidonico mentre alla fine di una sessione di esercizio fisico si riducono sia la potenza che la risposta nocicettiva.

La dieta opportuna a sostenere la disponibilità di ac. arachidonico è quindi molto importante.

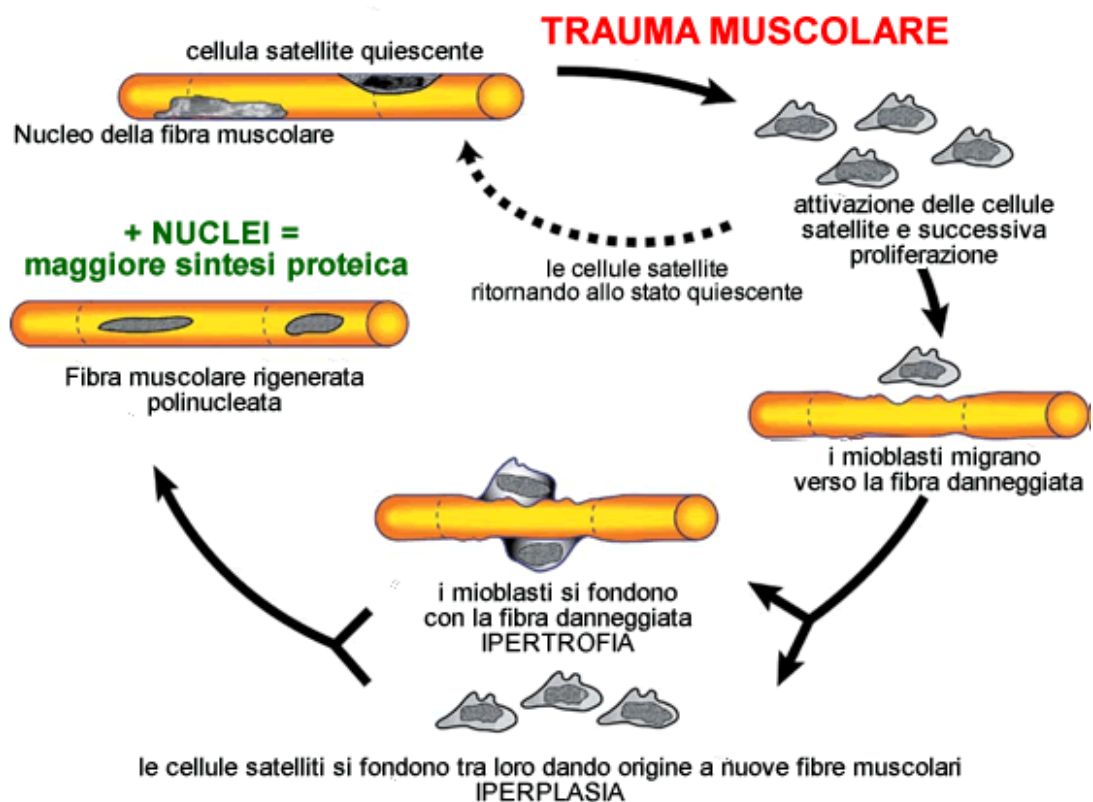


Fig. 4.3-1 Ipertrofia muscolare e i 4 stadi del ciclo delle cellule satellite (Llewellyn, 2009)

- Attivazione localizzata del tessuto

Nella seconda fase si ha un aumento localizzato del fattore di crescita e dei recettori degli steroidi.

Più specificamente aumentano IGF-1, MGF e i recettori per l'insulina. L'aumento dei fattori di crescita e dei recettori indotto dal processo infiammatorio della prima fase è determinante affinché l'effetto ricostruttivo e rafforzante sia concentrato nella zona in cui i recettori sono più espressi, piuttosto che in altri tessuti; in questo modo, cioè con l'esercizio muscolare, si rende l'azione degli steroidi tessuto specifica.

Vediamo quindi che la sola assunzione dello steroide, pur essendo necessaria, non è sufficiente a sviluppare l'effetto anabolico; è necessario lo sforzo muscolare che produce micro danni alle fibre muscolari con innesco della risposta infiammatoria ed aumento localizzato dei recettori steroidei e dei recettori dei fattori di crescita.

Anche la disponibilità di fattori di crescita è ovviamente importante. IGF-1, MGF, FGF, HGF, TNF, IL-1 e IL-6 partecipano sinergicamente al processo anabolizzante con varie funzioni a volte a supporto l'uno dell'altro, come risulta dalla descrizione della fase di riparazione.

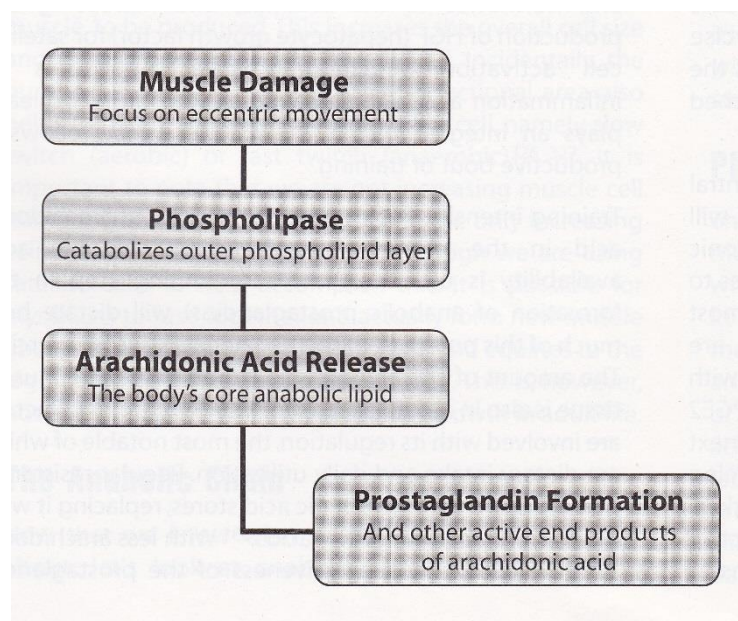


Fig. 4.3-2 Processo infiammatorio muscolare (L/welwyn, 2009)

- Riparazione

Una volta che il tessuto muscolare è attivato segue la fase finale di riparazione mediata da vari ormoni e fattori di crescita con meccanismi complessi e combinati che produrranno un effetto tanto più marcato quanto più efficaci sono state le precedenti fasi di attivazione recettoriale.

In particolare:

- Fattore di crescita epatocitario, HGF

È un fattore di crescita situato sulla superficie esterna delle cellule sane. In caso di danno cellulare migra verso le cellule satellite, le attiva e le avvia al ciclo mitotico ($G_0 \rightarrow G_1$) (*Tatsumi et al., 2001*).

La sintesi dell'HGF è regolata dal rilascio di NO (*Tatsumi et al., 2002*) che, in caso di danno cellulare, determina vasodilatazione ed aumento dell'afflusso di nutrienti nella zona danneggiata.

Il rilascio di NO è conseguente alla formazione di PGE_2 .

- Androgeni

Questi ormoni, che gli steroidi anabolizzanti/androgenici imitano, stimolano fortemente la sintesi proteica nei muscoli scheletrici.

Inoltre stimolano l'espressione dell'IGF-1 estendendo così la loro azione alle cellule satellite svolgendo un'azione anabolizzante indiretta.

Ricordiamo che la formazione di ac. arachidonico nelle fasi precedenti aumenta la densità dei recettori androgenici posti sui muscoli scheletrici.

- Fattore di crescita di tipo insulinico 1, IGF-1

Questo è un ormone con spiccate caratteristiche anaboliche.

Aumenta la sintesi proteica e supporta la proliferazione e differenziazione delle cellule satellite.

La $PGF2\alpha$ stimola l'*up-regulation* dei recettori dell'IGF-1 (*Harada et al., 1995*), mentre la PGE_2 stimola la sintesi dell'IGF-1 (*Mc Carthy et al., 1991*).

- Fattore di crescita di tipo insulinico 2, IGF-2

È coinvolto nella proliferazione delle cellule satelliti.

Al contrario dell'IGF-1, l'espressione dell'IGF-2 non aumenta molto per effetto dell'esercizio fisico (*Hayashi et al., 2004*).

- Fattore di crescita meccanico, MGF

È una variante dell'IGF-1 di recente scoperta.

È prodotto per *splicing* alternativo nella maturazione dell'mRNA degli IGF.

È coinvolto nella proliferazione dei mioblasti.

La sua espressione viene esaltata in risposta a contrazioni muscolari (*Mc Koy et al., 1999*).

- Fattore di crescita fibroblastico, FGF

Comprende nove isoforme FGF1÷FGF9.

Il loro meccanismo d'azione non è chiaro ma sembrano coinvolte nella proliferazione delle cellule satellite e nella loro differenziazione (*Mitchel et al., 1999*).

Come avviene per altri GF la loro espressione è stimolata dal danno tissutale, soprattutto per FGF-2 e FGF-4 nel tessuto muscolare adulto.

- Insulina

Oltre ad avere una azione proteosintetica ed anti proteolitica, l'insulina è il principale agente che determina l'assorbimento cellulare del glucosio.

L'esercizio muscolare determina una marcata *up-regulation* dei suoi recettori per azione della PGE2 (*Leighton et el., 1990*).

- Citochine: interleuchina 1, interleuchina 6 e Tumor Necrosis Factor (IL1, IL6, TNF)

Le citochine sono elementi del sistema immunitario che hanno un ruolo come fattori di crescita.

La loro funzione primaria è quella di condurre la chemiotassi di linfociti, neutrofili e monociti verso il punto in cui è avvenuto il danno tissutale da riparare.

Aiutano inoltre nel processo di rimozione delle cellule morte e stimolano la produzione di ulteriori prostaglandine dopo che le prime prostaglandine infiammatorie hanno promosso la loro sintesi (*Farrar et Humes, 1985*).

- Prostaglandine

Sono i principali mediatori dell'infiammazione prodotte dall'acido arachidonico.

Oltre a sostenere il processo riparatore infiammatorio, hanno un ruolo importante nell'accrescimento muscolare attraverso la proliferazione dei recettori steroidei, lo stimolo della sintesi proteica e il potenziamento dell'IGF-1 (*Bolster et al., 2004*).

- Estrogeni

Anche questi ormoni hanno un ruolo, sebbene non primario, nel processo anabolico.

Partecipano all'aumento della densità dei recettori androgenici (anche se non nei muscoli scheletrici), stimolano la produzione di GH e IGF-1 e stimolano l'utilizzo del glucosio nel processo di riparazione e crescita tissutale.

Concludendo possiamo dire che i partecipanti al processo di crescita muscolare sono molti ed i processi complicati ed interconnessi.

Pur rimanendo ancora aspetti non completamente chiariti, i progressi scientifici degli ultimi anni hanno diradato molta nebbia ed ancora lo faranno nel prossimo futuro.

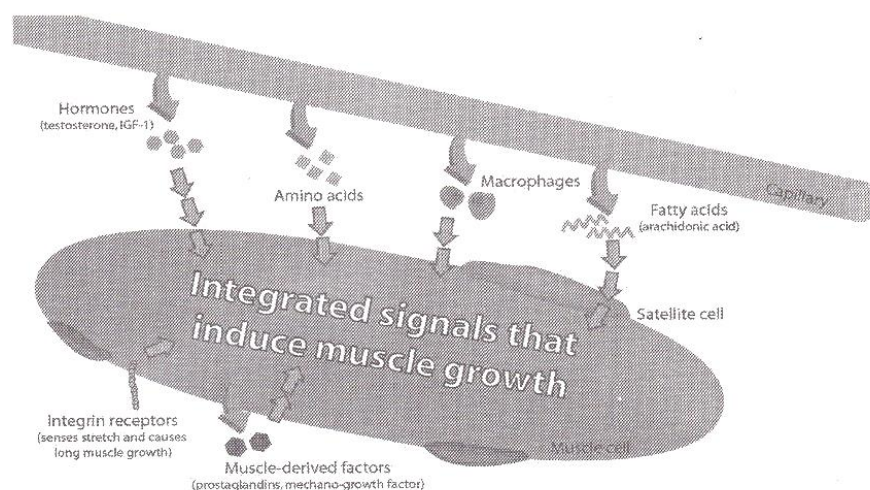


Fig. 4.3-3 La crescita del muscolo scheletrico è un processo complicato che coinvolge una gran quantità di fattori di attivazione (*Illewellyn, 2009*)

La dieta proteica

In condizioni fisiologiche normali e di normale esercizio fisico, l'apporto proteico giornaliero raccomandato per un uomo adulto è di 1 g per chilo di peso corporeo (*Taylor, 2002*).

Questo è sufficiente a sostenere il ricambio cellulare ed il relativo sbilancio tra processi catabolici ed anabolici.

In condizioni fisiopatologiche alterate, come nel caso di esercizio fisico intenso e prolungato, l'apporto proteico deve aumentare.

In caso di apporto eccessivo le proteine non utilizzate sono convertite in carboidrati (gluconeogenesi) accumulati nei muscoli e nel fegato come glicogeno. Una volta riempite queste riserve, l'ulteriore eventuale eccesso è convertito in grassi accumulati come tessuto adiposo.

Gli atleti che utilizzano steroidi anabolizzanti combinati con programmi di esercizio fisico intenso, possono consumare anche 1,5 g. di proteina al giorno per ogni chilo di peso corporeo (*Taylor, 2002*), prima di iniziare la conversione a glicogeno o grassi.

Se l'apporto proteico non venisse così adeguato, l'assunzione di anabolizzanti e l'esercizio fisico rimarrebbero conseguentemente inefficaci.

Il limite superiore di apporto proteico non è ben definito; sono stati raggiunti livelli di 2 g/kg giorno o poco più ma non è stato identificato un principio fisiologico limitante.

Misura dell'accrescimento muscolare

L'accrescimento muscolare derivante dall'esercizio fisico supportato da adeguato apporto proteico può essere sensibilmente accelerato dall'azione degli steroidi anabolizzanti.

L'effetto è stato quantificato prendendo a riferimento un soggetto maschio di 25 anni, del peso di 70 kg, capace di condurre un programma di esercizio fisico intenso e che non ha utilizzato anabolizzanti in precedenza (tab 4.3-1). Variando apporto proteico e dose di anabolizzante si possono analizzare e quantificare gli effetti.

Si vede che l'uso di anabolizzanti non ha effetto se si mantiene basso l'apporto proteico; l'incremento di 5 kg di massa muscolare avviene dopo anni di esercizio.

Se l'apporto proteico è aumentato a 2 o 3 volte il normale, lo stesso aumento muscolare è ottenuto dopo 6 mesi. Se inoltre si sfrutta l'azione di anabolizzanti il tempo richiesto si riduce ad un solo mese.

Subject: 25-year-old man, experienced in strength training, with a 70 kg body weight and no previous anabolic steroid use.

<i>Daily Dietary Protein Intake</i> (% RDA)	<i>Protein Intake</i> (Grams)	<i>Anabolic Steroid</i> <i>Use</i>	<i>Muscle Mass Gain</i> (Grams/day)	<i>Days for 10#</i> <i>Muscle Mass Gain</i>
100	70	none	5-10	450-900
100	70	moderate*	5-10	450-900
100	70	heavy**	5-10	450-900
150	105	none	5-20	225-300
150	105	moderate	30-35	130-150
150	105	heavy	30-35	130-150
200	140	none	15-20	225-300
200	140	moderate	60-70	65-75
200	140	heavy	60-70	65-75
300	210	none	15-20	225-300
300	210	moderate	60-70	65-75
300	210	heavy	100+	30-45
400	280	none	15-20	225-300
400	280	moderate	60-70	65-75
400	280	heavy	100+	30-45

*moderate anabolic steroid use of 2-3 times the recommended clinical doses
 **heavy anabolic steroid use of 5 or greater times the recommended clinical doses

Tab. 4.3-1 Effetto dell'apporto giornaliero proteico combinato con l'uso di S.A. ed esercizio fisico sull'accrescimento della massa muscolare (Taylor, 2002).

Da questi risultati si capisce che l'uso di anabolizzanti è allettante in quelle situazioni che spesso si verificano nello sport anche dilettantistico o accademico, nelle quali è necessario ottenere un aumento della massa muscolare in tempi dell'ordine dei mesi che sono consistenti con quelli di preparazione alle fasi più impegnative delle stagioni sportive di molte discipline.

4.4 Uso in terapia

Gli steroidi androgenici/anabolizzanti possono essere venduti, dietro prescrizione medica, in quasi tutti i paesi del mondo.

Sono indicati in alcune patologie che possono colpire uomini o donne di ogni età.

Le polemiche sorte in conseguenza al loro abuso fanno spesso dimenticare che in certe situazioni sono farmaci indispensabili.

Terapia androgenica sostitutiva/ipogonadismo

L'uso più diffuso in terapia degli steroidi androgenici/anabolizzanti è nella terapia sostitutiva.

Chiamata con vari nomi (HRT *Hormon Replacement Therapy* o TRT *Testosterone RT*) questa terapia prevede la somministrazione di testosterone, l'ormone androgenico endogeno, per alleviare i sintomi in caso di carenza congenita detta ipogonadismo.

Ne soffrono maschi adolescenti che già presentavano ipogonadismo infantile o un problema metabolico che distrugge il testosterone.

Molti casi tuttavia sono quelli di maschi adulti (over 30) nei quali il decadimento dei livelli di testosterone è puramente correlato con processi di invecchiamento fisiologico.

I principali sintomi sono: riduzione della libido, disfunzione erettile, riduzione della massa, forza e resistenza muscolare, variazione di umore, riduzione della memoria, riduzione di altezza per depauperamento osseo, riduzione dell'efficienza nelle normali attività quali il lavoro o lo sport.

Se questi sintomi insorgono gradualmente con l'età si parla di "andropausa" o, più scientificamente, ipogonadismo tardivo.

I livelli ematici di testosterone che si correlano all'ipogonadismo sono di 300-200 ng/100cc (LLewellyn, 2009).

Sebbene sotto-diagnosticato e sebbene molti medici sconsiglino trattamenti, la terapia sostitutiva è efficace nell'alleviare molti dei sintomi.

Ripartire il testosterone a livelli di 350 ng/100 cc ripristina la libido e la funzione erettile ed inizia a ripristinare la densità ossea in modo da limitare la perdita di altezza e di resistenza ossea che, con l'età, aumenta il rischio di fratture.

Si ha anche un effetto emopoietico positivo che porta ad una maggiore ossigenazione dei tessuti e conseguente aumento dell'efficienza muscolare. Al contrario delle situazioni di abuso, la terapia sostitutiva riduce i rischi cardiovascolari negli anziani. Sembra infatti che produca riduzione dell'LDL e della colesterolemia totale senza una sensibile riduzione dell'HDL (Zgliczynski *et al.*, 1996).

Si ha inoltre una riduzione della tendenza all'obesità ed un miglioramento della sensibilità all'insulina (Kapoor *et al.*, 2008).

La risposta infiammatoria viene migliorata per effetto positivo su IL-1, IL-10 e TNF (Hanafy, 2007).

Tutto questo riduce il processo di aterosclerosi ed il rischio cardiovascolare in genere.

Si può invece avere un effetto indesiderato sulla prostata il cui volume tende ad aumentare (Guay *et al.*, 2000). L'effetto è tollerabile su soggetti sani dal punto di vista della ipertrofia prostatica ma può comportare un aggravamento non tollerabile in soggetti già affetti da ipertrofia prostatica o cancro alla mammella.

Effetti negativi sono stati rilevati anche sulla durata del sonno REM e sulle capacità cognitive (Sandblom *et al.*, 1983), tuttavia l'effetto è stato correlato al raggiungimento di livelli ematici superiori a quelli fisiologici e solo nei pazienti più anziani (Maki *et al.*, 2007). In questi casi la concentrazione plasmatica deve essere monitorata in maniera più accurata per evitare eccessi nella concentrazione plasmatica di testosterone.

Angioedema ereditario

È una patologia rara, potenzialmente mortale, a carico del sistema immunitario.

Deriva dal polimorfismo genetico che determina un'anomalia del frammento C1 del complemento coinvolto nella risposta infiammatoria.

Chi ne è affetto accusa episodi saltuari di rapida essudazione di mani, braccia, gambe, labbra, occhi, lingua e gola.

Anche il tratto digerente può essere coinvolto con conseguente reazione di crampi addominali, nausea e vomito.

Se l'effetto nelle vie respiratorie superiore è particolarmente grave si può avere dispnea fino all'asfissia e morte se non interviene un soccorso esterno.

Poiché gli attacchi possono essere improvvisi ed inaspettati (sebbene propiziati da stress, traumi ecc.) si capisce come un trattamento preventivo diventi indispensabile.

Gli steroidi anabolico/androgenici C 17a alchilati hanno dimostrato una buona efficacia preventiva poiché riescono a stabilizzare i livelli delle proteine del complemento riducendo frequenza e severità degli attacchi (*Angostoni et al., 1980*).

La terapia richiesta è a basso dosaggio ma per lunghi periodi.

In passato sono stati utilizzati vari prodotti quali metiltestosterone, oximetolone ecc.. Oggi la scelta è orientata su stanozololo e danocrine.

Anemia

Gli steroidi androgeni/anabolizzanti stimolano la sintesi di eritropoietina renale che determina la produzione di eritrociti.

Per questo sono usati in vari casi di anemia quali: anemia da insufficienza renale, anemia falciforme, anemia aplastica, mielofibrosi, mielosclerosi, anemia causata da farmaci mielotossici ecc..

La risposta a questa terapia dipende da dose, soggetto e tipo di anemia, comunque si è rivelata in genere utile.

Principi attivi utilizzati sono per esempio oximetolone e nandrolone decanoato.

Recentemente la disponibilità di eritropoietina ricombinante ha migliorato molto il trattamento dell'anemia per cui gli steroidi son diventati un trattamento complementare o alternativo per quei casi che non rispondono alla eritropoietina.

L' eritropoietina è preferita perché gli steroidi producono un aumento dell'ematocrito meno prevedibile in termini quantitativi e perché hanno molti effetti collaterali quando somministrati nei dosaggi richiesti per la stimolazione dell'eritropoietina endogena, soprattutto in donne e bambini.

Tumore della mammella

Gli steroidei androgeni/anabolizzanti sono a volte indicati in caso di tumore alla mammella per donne in menopausa o in premenopausa se hanno subito la rimozione delle ovaie.

Deve tuttavia essere verificata la suscettibilità a tale trattamento e se il risultato è positivo o negativo.

Considerando infatti che gli estrogeni favoriscono lo sviluppo del tumore alla mammella mentre gli androgeni lo inibiscono, l'effetto degli androgenici/anabolizzanti sarà di un tipo o dell'altro a seconda di come viene spostato l'equilibrio fra estrogeni e androgeni.

In molti casi l'effetto prevalente è androgenico per cui il trattamento è utile. Inevitabilmente appariranno effetti collaterali mascolinizzanti per cui, per le donne, la terapia va iniziata e condotta con cautela.

Il trattamento orale con fluoximesterone è preferito perché ha un'emivita minore quindi la sospensione è più efficace in caso di ADR.

Il trattamento con nandrolone decanoato iniettabile ha un effetto più lento e ritardato, tuttavia è un'alternativa utilizzata.

Recentemente si sono resi disponibili farmaci alternativi quali i SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) e gli inibitori dell'aromatasi che hanno quasi completamente soppiantato i trattamenti ormonali che rimangono solo come coadiuvanti o in caso di inefficacia delle associazioni SERM+inibitore dell'aromatasi.

Ridotta attività fibrinolitica

Soggetti con ridotta attività fibrinolitica e che quindi sono a rischio trombotico possono essere trattati con steroidi anabolizzanti orali C 17α alchil sostituiti.

La patologia deriva da ridotta attività dell'antitrombina III o da eccesso di fibrinogeno (*Winkler, 1996; Lowre, 1993*).

Si può usare stanazololo o vari altri steroidi ma è necessario un attento monitoraggio del paziente per verificare l'effetto poiché è molto soggettivo. Steroidi esterificati iniettabili o orali non alchilati non sono altrettanto efficaci (*Walker et al., 1975*).

Infertilità maschile

Sebbene in generale gli steroidi androgeni/anabolizzanti riducano la fertilità maschile, nei pochi casi in cui l'infertilità è dovuta ad una bassa concentrazione dello sperma derivante da una carenza secretiva delle cellule di Leydig, gli steroidi anabolico/androgenici possono migliorare la situazione. Numero e qualità degli spermatozoi vengono aumentati ed aumenta la concentrazione di fruttosio (*Varma and Patel, 1988*) che propizia il concepimento.

Si usa generalmente mesterolone orale.

Ridotta crescita

Gli steroidi anabolizzanti hanno dimostrato effetti positivi in caso di ritardo della crescita in bambini sia che questo sia legato o no ad una carenza dell'ormone della crescita (GH).

Il trattamento deve avvenire prima della fusione dell'epifisi (*Wilson et al., 1995*).

Si ipotizza sia un meccanismo di azione diretto sugli osteoblasti che un effetto indiretto con la stimolazione di GH ed IGF-1 (*Clayton et al., 1988*).

Si usano steroidi non estrogenici e non aromatizzabili infatti è noto che gli estrogeni tendono a limitare la crescita.

Il trattamento ormonale di bambini deve comunque essere condotto con cautela sia per gli effetti indesiderati e sia perché anche gli steroidi non aromatizzabili possono accelerare la fusione delle epifisi (*Bassi et al., 1993*).

Si può usare oxandrolone come trattamento di supporto a quello con GH.

Libido femminile

Il metiltestosterone trova applicazione come stimolatore della libido nelle donne in menopausa.

In genere è incluso in basse dosi (2mg al giorno) in trattamenti più generali dei sintomi della menopausa.

Osteoporosi

Gli steroidi anabolizzanti hanno la capacità di stimolare la formazione di osteoblasti, di inibire il riassorbimento dell'osso e di promuovere l'assorbimento del calcio (*Need et al., 1993*).

Riescono così ad aumentare la densità ossea e trovano quindi indicazione nel trattamento dell'osteoporosi riducendo anche il dolore che spesso accompagna questa patologia nei soggetti più anziani (*Geusens, 1995*).

L'osteoporosi può colpire entrambi i sessi ma è più frequente nella donna in menopausa come conseguenza dei nuovi equilibri ormonali.

Anche la somministrazione prolungata di glucocorticoidi può promuovere l'osteoporosi.

Viene usato in genere nandrolone decanoato e deve essere protratta per almeno sei mesi fino anche ad un anno se necessario. La durata prolungata è legata alla lentezza con cui avvengono i processi di formazione ossea.

Esiste una linea di pensiero che considera l'uso di steroidi anabolizzanti, seppure efficace, non giustificato nel trattamento dell'osteoporosi a causa degli eccessivi effetti collaterali.

Sindromi di Turner e di Klinefelter

Fra le aneuploidie più ricorrenti ve ne sono due trattabili con steroidi anabolico/androgenici: la sindrome di Turner, unica monosomia vitale ($X,0$ ♀) e la sindrome di Klinefelter (XX,Y ; XX,YY ; XXX,Y ;... ♂).

Queste sindromi comportano anche anomalie di crescita, sviluppo e funzionalità sessuale.

I maschi Klinefelter sono sterili, poco muscolati, con ipoorchidismo e ginecomastia. L'assunzione di testosterone aiuta ed allevia i sintomi.

Le femmine Turner sono bradimorfe, con torace sproporzionato, bassa attaccatura dei capelli e delle orecchie e collo *webbed*.

Gli anabolizzanti a basso dosaggio in supporto alla terapia con GH si sono dimostrati utili. Uno dei più usati è l'oxandrolone.

Perdita di peso/riduzione muscolare

Gli steroidi anabolizzanti sono utilizzati nelle situazioni di grave perdita di peso e muscolatura derivanti da sedentarietà più o meno forzata a causa di patologie varie, degenze ospedaliere, decorsi post operatori ecc. ma anche uso prolungato di corticosteroidi o ustioni severe con danneggiamento e riduzione muscolare.

Sono usati quindi in tutti quei casi di riduzione di peso eccessivo per i quali la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti a recuperare la massa muscolare persa.

È evidente l'importanza del recupero e mantenimento della massa muscolare a livelli fisiologicamente consoni.

Un ridotto vigore può sviluppare conseguenze non solo fisiche ma anche psicologiche con importanti ripercussioni su molti aspetti della vita.

Un recupero post operatorio ritardato può in certi casi peggiorare il risultato dell'operazione stessa così come una convalescenza prolungata eccessivamente.

In questi casi gli steroidi anabolizzanti sono utili anche se può diventare critica la loro compatibilità con altre terapie in atto.

Esiste inoltre la cachessia indotta da HIV o neoplasia, caratterizzata da un catabolismo proteico decisamente prevalente sulla sintesi proteica.

In questi casi una correzione della dieta risulta inefficace e si ricorre a steroidi anabolizzanti quali nandrolone decanoato, oxandrolone ed altri.

4.5 Effetti collaterali

Aggressività, manie e psicosi

Negli utilizzatori di S.A. con azione androgenica è molto comune avere stati di aggressività caratterizzata da comportamenti odiosi e estremamente volubili che portano il soggetto ad un allontanamento dalla famiglia, amici e dai collaboratori.

Queste persone possono trovarsi in stati di estrema frustrazione anche per eventi normali come il traffico, le file in vari esercizi commerciali, il semaforo o anche durante l'allenamento in palestra se gli attrezzi sono occupati. Solitamente il soggetto nuoce solo a se stesso, ma non sono da escludere danni a oggetti o ad altre persone.

L'effetto poi viene portato all'estremo se si assumono anche bevande alcoliche o/e droghe da abuso (*Pahlen, 2005*) o se il soggetto ha già un comportamento aggressivo. Ci sono poi altre manifestazioni psicologiche come euforia, irritabilità, tensione, cambiamenti nella libido, mania e varie psicosi tutte legate all'assunzione di S.A..

Si può quindi affermare che questi farmaci agiscano prima sulla mente che sul fisico in quanto vanno a regolare il rilascio di dopamina dando euforia, benessere e allegria che aiutano il soggetto a non avvertire la stanchezza, la fatica e la noia durante gli allenamenti.

Fino all'80% degli individui che usano steroidi sono aggressivi e violenti, questo stato aumenta in base alle dosi e con il tempo; si può trovare quasi uno stato psicologico analogo a quello dei "supermaschi" in cui la presenza di un extra cromosoma Y e la maggiore produzione di T hanno conferito a questa sindrome il soprannome di "cromosoma del delitto".

La possibilità però di sfociare in casi di seria criminalità non sono state associate all'abuso di S.A., o meglio, alcuni soggetti, più sensibili, possono essere portati ad avere reazioni più violente (*Ross et al., 2004*), ma bisogna notare che in proporzione al numero di utilizzatori questi casi sono minimi.

Lacerazioni muscolo-tendinee

Le lacerazioni muscolo-tendinee sono abbastanza comuni negli utilizzatori di S.A. e sono da considerarsi traumi molto seri a cui si può rimediare solo con la chirurgia.

La causa di questi traumi è da ritrovarsi nell'aumento di T che esercita la sua azione anabolizzante sul muscolo facendo aumentare troppo rapidamente la sua forza, ma non fa altrettanto sui tendini creando quindi una situazione di scompenso per questi ultimi che non riescono ad assecondare la richiesta delle fibre muscolari.

Si possono quindi avere tendiniti, infiammazioni o, nei casi più gravi anche lacerazioni (*Laseter and Russel, 1991*).

Stress epatico, renale e prostatico

Si sono messi in relazione l'utilizzo dei farmaci 17- α -alchilati con modalità prolungate e con dosaggi elevati con adenocarcinoma epatico.

Questi steroidi assunti per via orale possono dare colestasi e itterizia fino all'epatite peliosica con cui assumere epatoprotettori serve a poco in quanto si ha la formazione di sacche di sangue all'interno del fegato la cui rottura provoca emorragia anche fatale.

Anche i reni sono colpiti dagli S.A. rischiando anche la dialisi nei casi più gravi oppure stress renale o ipertrofia nei casi più lievi causata dalla continua eliminazione di minerali presenti nel sangue per cercare di mantenere gli equilibri che i reni salvaguardano.

Sulla prostata, invece, in ultima analisi possiamo avere il cancro prostatico (*Womyss-Holden et al., 1994*).

Ittero

I sintomi dell'ittero sono simili all'influenza sommati ad un fegato dolorante ipertrofico, ingiallimento degli occhi e della pelle; è accompagnato da prurito della cute e generalmente associato all'epatite, può essere comunque

individuato con un semplice esame ematico avendo come indicatore un'elevata quantità di bilirubina.

Cefalee

Le cefalee sono comuni agli utilizzatori di S.A. in quanto questi, come molti altri farmaci dopanti, alterano seriamente il sistema endocrino e le sue funzioni spiegando così le cefalee vascolari o emicranie.

Le cefalee normali, invece, hanno più una causa legata all'ipertensione o a contrazione muscolare localizzata sul collo o nel cuoio capelluto.

Soppressione del sistema immunitario

Passato il primo stadio di benessere e di salute alla fine del ciclo sembra aumentare l'incidenza e la durata di malattie come raffreddore, infezioni varie e anche polmoniti ovvero di malattie virali.

Ritenzione di sodio

La ritenzione di sodio può produrre edemi localizzati soprattutto su guance e sul tessuto intorno agli occhi che diventa tumido e spesso; questo carattere può quindi aiutare a riconoscere un utilizzatore di S.A.. Oltre a questo la ritenzione idrica dovuta al sodio può dare una seria ipertensione

Ipertensione

Come abbiamo già detto può essere legata alla ritenzione di sodio e dell'acqua che ne consegue. Non è caratterizzata da sintomi eclatanti a meno che non sia estremamente elevata; in questo caso il soggetto presenta cefalee, insonnia, difficoltà respiratoria e in alcuni casi si possono avere malattie croniche come l'arteriosclerosi, causata da un eccessivo volume di sangue che porta al deterioramento prematuro delle arterie. Tutte queste malattie possono portare ad aneurisma, infarto e/o accelerata cardiopatia.

Ricordiamo che per un atleta la pressione arteriosa sistolica dovrebbe essere intorno ai 120/130mmHg mentre la diastolica intorno ai 80/90mmHg o anche meno; se si superano spesso questi valori sarebbe consigliato consultare il proprio medico.

Mascolinizzazione

L'assunzione di steroidi da parte di donne ha degli effetti di mascolinizzazione quali voce profonda, crescita di peli sul viso, acne, ingrossamento del clitoride, atrofia del seno, amenorrea e disturbi del ciclo mestruale; quasi tutti questi effetti non scompaiono con la sospensione degli S.A. perché dati da cambiamenti morfologici irreversibili.

Impotenza e sterilità

A causa della somministrazione di alte dosi di S.A si possono avere effetti drastici sulle funzioni fisiologiche del sistema endocrino tanto da avere riduzioni, anche molto marcate, della produzione di sperma. Si può raggiungere anche la sterilità che può permanere per prolungati periodi nonostante la sospensione dell'assunzione di S.A.. Questo effetto è direttamente legato alle alterazioni della libido caratteristiche all'inizio e alla fine dei cicli.

All'inizio solitamente si ha un aumentato desiderio sessuale accompagnato da erezioni frequenti e lunghe; andando avanti però ciò non si mantiene ma, al contrario, il soggetto non riesce a mantenere l'erezione.

Significative diminuzioni di T sono state notate in atleti di sesso maschile che assumevano dai 15 ai 150 mg/die di S.A. (*Torres-Calleja et al., 2001*).

Questo avviene per la diminuzione delle gonadotropine a causa della sostituzione da parte degli S.A. esogeni del T nel feed-back negativo nel sistema ipotalamo-ipofisario.

La diminuzione della produzione di T da parte dei testicoli è causata dalla riduzione delle concentrazioni dell'ormone ipofisario cellulo-stimolante (ICSH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH); in casi estremi si può avere atrofia testicolare causata dagli S.A..

Acne

L'acne è causata da batteri che proliferano sulla cute che infettano le ghiandole sebacee.

Di norma questa patologia è riscontrata negli adolescenti quando le concentrazioni di T sono più alte, concentrazioni che sono destinate a diminuire con l'età.

Con l'uso degli S.A. si osserva un aumento nella produzione di olio e sebo che determina un allargamento del condotto pilo-sebaceo di queste ghiandole più facilmente infettabile.

Questo effetto è molto comune negli utilizzatori di steroidi ed è localizzata spesso su spalle, schiena e petto rendendolo un segno semi-patognostico nell'individuazione di atleti sotto ciclo steroideo.

Ginecomastia

E' uno degli effetti più conosciuti degli S.A. ed è causata dalla loro conversione ad estrogeni nel tessuto extraghiandolare (aromatizzazione).

Gli atleti che assumono steroidi possono arrivare ad avere livelli di estradiolo 7 volte superiori a quelli delle donne in ovulazione.

L'utilizzo di farmaci usati per il carcinoma alla mammella, ovvero gli inibitori degli estrogeni, non hanno dato risultati sempre soddisfacenti.

In casi estremi l'unica soluzione è la mastectomia.

La patologia inizia con la formazione di rigonfiamenti doloranti sotto la zona del capezzolo che si evolvono in depositi adiposi simili a bottoni chiamate placche subareolari che possono essere mono o bilaterali. Si può avere secrezione di latte a causa della prolattina un ormone ipofisario la cui secrezione aumenta a seguito dell'aromatizzazione di ormoni steroidei (*de Luis et al., 2001*).

Patologie cardiovascolari

L'uso di steroidi influisce negativamente sui livelli di colesterolo esponendo quindi a rischio di cardiopatia.

Ricordiamo che la funzione dell'HDL è quella di rimuovere il colesterolo dalle arterie mentre quella dell'LDL è quella di rilasciare il colesterolo nel sangue permettendogli di aderire alle pareti delle arterie con conseguente diminuzione dello spazio per il passaggio del sangue.

L'utilizzo di S.A. e il relativo scompenso del metabolismo lipidico hanno come effetto la diminuzione delle HDL e l'aumento delle LDL, reso anche più probabile se il soggetto è anche iperteso poiché il deterioramento delle arterie costituisce superfici irregolari dove il colesterolo si accumula più facilmente.

Si è visto che dopo circa due mesi di utilizzo degli S.A. il rapporto LDL/HDL è triplicato, questa particolarità è stata inserita tra i test di screening per l'analisi antidoping.

Queste variazioni non sono sempre irreversibili infatti talvolta dopo 7 mesi dalla sospensione i livelli di HDL tornano nella norma; anche l'arteriosclerosi è messa in correlazione con i bassi livelli di HDL (*Inigo et al., 2000*).

Ipertrofia cardiaca

Oltre al loro effetto sui muscoli scheletrici queste sostanze possono agire anche sul muscolo cardiaco provocando ipertrofia che, in alcuni casi, può essere fatale (*Ferrara et al., 1997*).

Palpitazioni

Provocate da eccitamento o da elevata stimolazione del sistema nervoso centrale possono presentarsi come contrazioni ventricolari premature (extrasistoli). Si ha un battito brusco e forte che da una sensazione di paura come in un attacco di panico.

Sanguinamento

Un tempo di coagulazione aumentato è abbastanza comune negli utilizzatori di S.A.; ciò mette a rischio di emorragia nel caso di ferite o lesioni interne. Se poi l'atleta utilizza anche l'aspirina il rischio aumenta. Normalmente il tempo di coagulazione è di circa 10/12 secondi.

Gli effetti collaterali più comuni dovuti all'aumento del tempo di coagulazione sono: persistenti emorragie dal naso e aumento del tempo richiesto a fermare l'uscita di sangue dalle lesioni cutanee.

Shock anafilattico

Si tratta di una reazione dell'organismo ad un agente estraneo (allergene) tipicamente proteico la quale può insorgere a seguito dell'iniezione di S.A. (*Kitamura, 1966*).

La prima iniezione della proteina estranea non dà l'effetto allergico ma diventa, per l'organismo, il momento di sensibilizzazione, così che la somministrazione di una seconda dose causa la reazione che può essere anche

fatale, dovuta alla liberazione da parte delle cellule infiammatorie di mastociti e basofili.

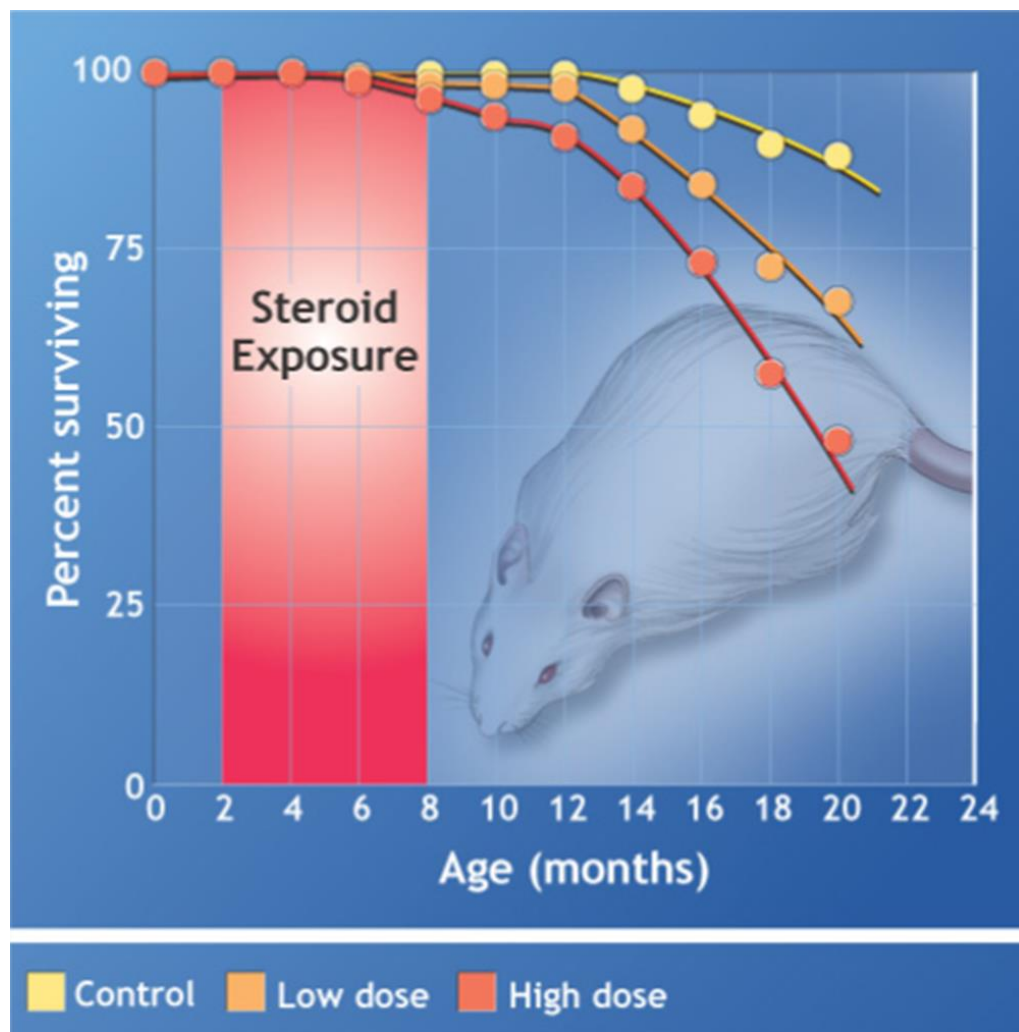
Il fenomeno è più comune con S.A. iniettabili veterinari in quanto si possono trovare miscelati ormoni anche di differenti specie animali.

A livello minore questa ipersensibilità può produrre spasmi bronchiali, pallore e collassi.

A lungo termine

Sono stati condotti studi che hanno messo in evidenza che l'utilizzo di S.A. può ridurre l'aspettativa di vita.

Nella Fig. 4.5-1 si possono vedere i risultati della sperimentazione sui topi.



4.6 Abuso nello sport

Gli steroidi androgenici/anabolizzanti non sono approvati dal mondo medico per promuovere un accrescimento muscolare eccessivo o per migliorare prestazioni atletiche di soggetti sani o per il "*body building*".

In realtà non c'è stato uno sforzo scientifico serio da parte del mondo medico per studiare questi steroidi e riuscire a sfruttare anche nello sport tutti i lati positivi minimizzando gli effetti collaterali.

Ciò ha lasciato spazio ad un uso illecito, empirico e personale che tende a raggiungere lo scopo finale dell'accrescimento muscolare sottovalutando gli effetti negativi, soprattutto quelli non immediati ed evidenti.

Già nelle olimpiadi del 1950 gli atleti dell'URSS e dell'Europa dell'est facevano uso di S.A. che permisero loro di dominare in molte competizioni innescando controversie.

Gli uomini dovevano urinare con l'aiuto di catetere tanto si era ingrandita la loro ghiandola prostatica.

Le donne avevano tratti maschili molto marcati; in alcuni casi fu necessario eseguire un test sul DNA per confermare il sesso.

L'opinione pubblica fu decisamente colpita quando, alle Olimpiadi di Seul del 1988, il velocista canadese Ben Johnson fu trovato positivo ai test antidoping dopo aver stabilito il nuovo record mondiale dei 100 metri piani in atletica leggera: il record fu annullato e l'atleta squalificato.

Squalifiche ancor più recenti contraddicono la tesi che il potenziamento e miglioramento dei test antidoping abbia dissuaso gli atleti dall'uso di S.A..

La prova che gli S.A. oltre ad aumentare la massa muscolare potessero migliorare le prestazioni degli atleti è arrivata solo nel 1996.

Uno studio condotto da Shalender Bhasin e Charles Drew dell'Università di Medicina e Scienze di Los Angeles ha reclutato 43 uomini suddividendoli in 4 gruppi per 4 diversi trattamenti:

- placebo con o senza esercizio fisico;
- testosterone (600 mg alla settimana per 10 sett. consecutive) con o senza esercizio fisico.

Si dimostrò che la somministrazione del testosterone, se associata ad esercizio fisico, determina un aumento della massa magra muscolare e conseguentemente della forza, come si può vedere nella Fig. 4.6-1.

A questi effetti metabolici si somma quello psicologico dovuto all'aumento di aggressività, euforia e diminuzione della sensazione di fatica che portano il soggetto a meglio sopportare gli sforzi dell'allenamento.

L'uso a scopo terapeutico iniziò negli anni '50 e in un decennio si diffuse largamente. Solo da pochi anni tuttavia esistono programmi di test antidoping capaci di limitarne l'abuso.

L'uso degli steroidi anabolizzanti nello sport all'inizio era limitato ad una cerchia ristretta di atleti ad alto livello competitivo che potevano averne accesso.

Successivamente l'utilizzo di S.A. si è molto allargato fino ad arrivare ai livelli dilettantistici o anche scolastici.

Alle motivazioni iniziali di miglioramento delle prestazioni atletiche si sono aggiunte motivazioni puramente estetiche esibizionistiche più diffuse in una gamma di età caratterizzata da scarsa attenzione per eventuali problemi indiretti che certi comportamenti possono portare.

Diventa allora importante fornire a tutti, ma soprattutto ai giovani, informazioni mediche corrette che evidenzino tutti quegli aspetti fisiologici negativi che l'uso di S.A. comporta ma indicando anche le procedure più opportune per un uso meno pericoloso.

La comunità medica negli anni '60 tese a negare che gli S.A., combinati ad esercizio e dieta opportuna, potessero avere un importante effetto anabolico, lasciando che sull'argomento si potessero sviluppare teorie, procedure e pratiche non basate su conoscenze scientifiche.

Oggi le informazioni sono più chiare ma la rottura tra mondo medico e mondo dello sport si è radicata per cui da una parte si tende a disconoscere gli effetti positivi degli S.A. nello sport e dall'altra si tende a sottovalutare gli effetti collaterali.

Negli USA gli S.A. sono stati inclusi dalla FDA nella Tabella III che include anche cocaina, eroina e amfetamine, regolandone il commercio, la distribuzione e l'uso.

Successivamente il presidente Bush nel 2004 ha incluso nella Tabella III pro-ormoni e prosteroidi (esclusi DHEA, estrogeni, progestinici e corticosteroidi).

In questo modo sono stati messi al bando anche prodotti che, con la qualifica di integratori alimentari, erano abusati dai *body builders* per scopi non appropriati.

Sono così stati riclassificati androgeni da banco molto potenti quali diidrotosterone, 17α metiltosterone, metildienolone, 17α metil 4 idrossinandrolone ecc..

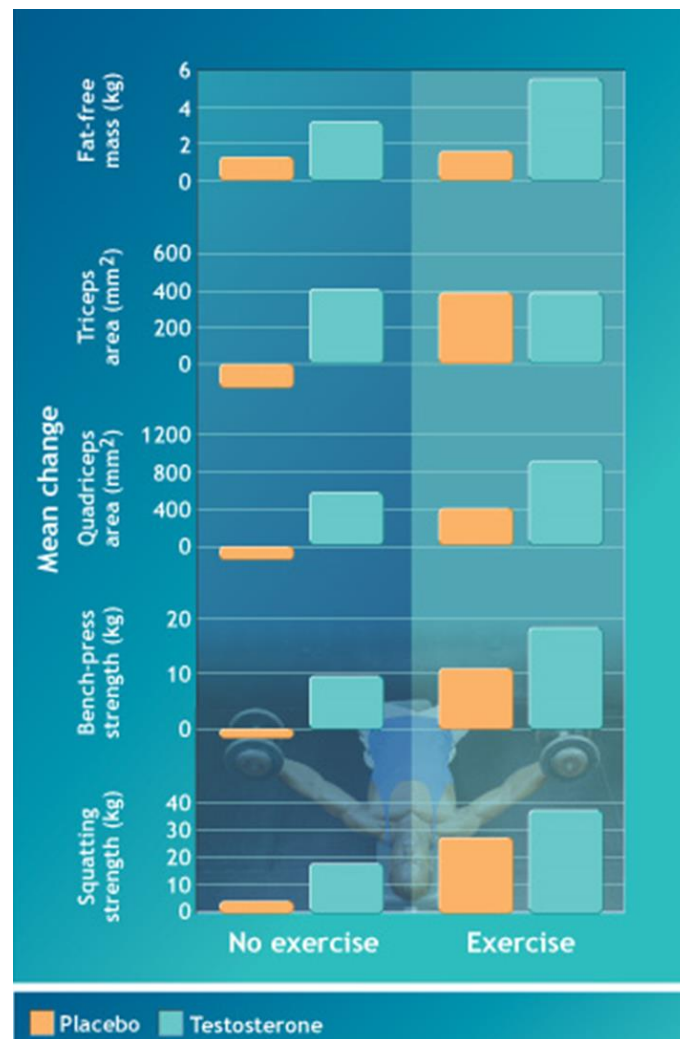


Fig. 4.6-1 Incremento della massa muscolare magra in conseguenza a somministrazione di testosterone o placebo, con o senza esercizio fisico (Bhasin et al., 1996)

4.7 Combinazioni e cicli

Per aumentare l'efficacia e la sicurezza è opportuno assumere gli S.A. seguendo i cosiddetti "cicli", programmi terapeutici farmacologicamente appropriati.

La durata di un ciclo può variare da 6 a 12 settimane.

Fra un ciclo e l'altro intercorrono periodi di sospensione (*washout*) di 10-12 settimane necessari per ridurre gli effetti indesiderati legati all'uso a lungo

termine e per permettere al fisico di ristabilire l'omeostasi naturale dell'individuo (Giorgi, 2011).

Ne guadagna anche l'efficacia perché si riducono fenomeni di tolleranza che rendono insensibili i siti recettoriali. Questi processi di desensibilizzazione fino alla *down regulation* sono processi di reazione del nostro organismo ad una iperstimolazione e sono comuni a molti altri farmaci.

In condizioni di desensibilizzazione si può arrivare a perdere l'effetto desiderato e mantenere solo quello tossico eventualmente cumulativo nel tempo.

Il periodo immediatamente successivo alla sospensione del trattamento per fine di un ciclo è caratterizzato da ipogonadismo cioè un basso livello di produzione di androgeni ed un elevato catabolismo proteico.

In questo periodo il soggetto cerca di prevenire una eccessiva perdita muscolare mantenendo un adeguato esercizio fisico ed una dieta proteica.

Possono essere affiancati farmaci della cosiddetta "*post cycle therapy*", quali HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*), tamoxifene e clomifene (modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni).

La sospensione brusca di cicli particolarmente sostenuti può essere modulata adottando la strategia del "*bridging*", somministrando testosterone enantato iniettabile saltuariamente e a basso dosaggio.

Tale pratica viene tuttavia sconsigliata perché ritarda il ritorno alle condizioni di metabolismo omeostatico.

Per evitare la sospensione brusca si può procedere ad una riduzione graduale del dosaggio durante le ultime 3-4 settimane (*tapering*) (Llewellyn, 2009).

Sebbene sia provato che questa pratica è utile in altre terapie (ormoni tiroidei, antidepressivi ecc.), nel caso degli S.A. non è stato condotto alcuno studio clinico a sostegno.

Ricordiamo del resto che la natura lipofila degli steroidi determina un *tapering* naturale legato alla progressiva liberazione dalle proteine di trasporto plasmatiche.

Seguono alcuni esempi di cicli; le dosi indicate sono riferite all'intera settimana di trattamento.

Week	Testosterone
1	200 mg
2	400 mg
3	400 mg
4	400 mg
5	400 mg
6	500 mg
7	500 mg
8	500 mg
9	500 mg
10	200 mg

Week	Testosterone	Nandrolone
1	200 mg	200 mg
2	200 mg	200 mg
3	200 mg	200 mg
4	300 mg	300 mg
5	300 mg	300 mg
6	300 mg	300 mg
7	300 mg	300 mg
8	200 mg	200 mg

Week	Testosterone	Oxymetholone	Trenbolone
1	300 mg		150 mg
2	600 mg		150 mg
3	600 mg	50 mg	150 mg
4	600 mg	50 mg	150 mg
5	600 mg	100 mg	150 mg
6	600 mg	100 mg	150 mg
7	600 mg	100 mg	150 mg
8	600 mg	100 mg	150 mg
9	600 mg	100 mg	150 mg
10	600 mg	100 mg	150 mg
11	300 mg		

In ambito sportivo si sono sviluppate varie procedure cicliche di assunzione degli S.A., basate sull'esperienza diretta degli utilizzatori e sugli effetti ottenuti.

I cicli più comuni sono:

- Cycling o assunzione ciclica: cicli corti 6-7 settimane o più lunghi 8-12 settimane, intervallati da *washout* di 10-12 settimane.

- Pyramiding o assunzione piramidale: rampa in aumento fino a 100 volte la dose di partenza, seguita da rampa in diminuzione. Questa procedura presenta minori effetti psichici a fine ciclo.
- Inverted pyramiding o assunzione conica: molto usati da atleti sottoposti a test antidoping. Vengono assunte dosi iniziali alte, scalate fino al minimo prima dei test antidoping previsti.
- Continuous dosing o assunzione continua: assunzione di dose costante nel tempo e senza intervalli di *washout*. È la procedura più deleteria per la tossicità epatica e la desensibilizzazione dei recettori.
- Stacking o assunzione contemporanea: la dose totale da assumere è suddivisa in vari (3-5) prodotti diversi. In questo modo si limita la tolleranza ad un solo prodotto e si calibrano meglio gli effetti indesiderati.
- Array o assunzione contemporanea di sostanze non S.A.: vengono assunte contemporaneamente agli S.A. delle sostanze non S.A. dette ancillari, atte a potenziare l'azione anabolizzante e a diminuire gli effetti indesiderati.
- 3 week blitz o assunzione blitz: vari S.A. sono assunti in successione per non più di 3 settimane ciascuno per una durata complessiva fino a 18 mesi per ciclo.
- Double mini blitz o assunzione miniblitz: 2-3 diversi steroidi sono assunti per 6 settimane, segue un *washout* di 2 settimane, quindi altre 6 settimane con 2-3 S.A. diversi dai precedenti. Infine 2 mesi di sospensione.

Tutte queste alternative (Giorgi, 2011) sono state definite a seguito di esperienze personali degli utilizzatori allo scopo di ottimizzare il rapporto tra effetti desiderati ed indesiderati.

È difficile per un farmacologo valutare e prevedere teoricamente gli effetti di queste procedure data la vasta gamma di variabili in gioco. Si possono tuttavia identificare degli errori comuni commessi dagli utilizzatori di S.A. che in questo modo compromettono il risultato finale:

- Uso di dosi eccessive
Come accade in genere nei processi di interazione tra recettore e mediatore, l'effetto aumenta all'aumentare della dose fino ad un certo

punto oltre il quale si ha la saturazione dei recettori disponibili e l'effetto non aumenta più.

Possono invece continuare ad aumentare effetti indesiderati e certamente la tossicità epatica e renale.

- Assunzioni prolungate

I periodi massimi di assunzione dovrebbero essere di 2-3 mesi dopodiché si evidenziano i processi di tolleranza.

Considerando che l'effetto degli S.A. si ha dopo 6 settimane e che prosegue per 6 settimane dopo la sospensione, non sono giustificati i periodi lunghi di assunzione senza *washout*.

- Alimentazione ipocalorica e ipoproteica

Se l'assunzione di S.A. non è accompagnata da una dieta ipercalorica e iperproteica si riducono gli effetti desiderati mantenendo quelli indesiderati.

Solo il metenolone riesce a mantenere effetti anabolizzanti anche in concomitanza ad una dieta ipocalorica.

È stato valutato che un adeguato sostegno calorico ad un programma di assunzione di S.A. si debba aggirare sulle 4000-7000 kcal giornaliere ottenute per il 60% da carboidrati complessi, il 20% da proteine ed il 20% da lipidi. Sono disponibili molti integratori alimentari utili a questo scopo.

- Allenamento non appropriato

Abbiamo visto nella descrizione della fisiologia dell'anabolismo che il processo ha inizio da un danno tissutale indotto da uno stress muscolare.

È chiaro quindi che l'allenamento che deve sicuramente accompagnare lo steroide e la dieta, deve essere di tipo intensivo e non di resistenza prolungata nel tempo.

Usando macchine isotoniche si devono fare serie brevi a carico via via crescente.

- Uso improprio dei cicli

I cicli troppo lunghi portano alla tolleranza con riduzione di efficacia ma mantenimento della tossicità. È molto importante riportare

periodicamente l'organismo alla sua omeostasi e sensibilità recettoriale costitutiva.

- Carenza di test ematici programmati

È opportuno conoscere il proprio profilo ematico basale prima dell'uso di S.A. e verificare le eventuali alterazioni nel tempo a cominciare da 6 settimane dall'inizio del ciclo.

Ogni sbalzo dei parametri al di fuori del *range* normale, se attribuibile agli S.A., deve essere corretto con una modifica del ciclo o con il supporto di farmaci ancillari, senza escludere nei casi più gravi una possibile interruzione del ciclo stesso.

4.8 Vie di somministrazione

Come succede per tutti i farmaci, un importante aspetto farmacocinetico che ha un effetto anche sulla *compliance* è la via di somministrazione.

Quella più agevole, la via orale, non è utilizzabile per prodotti importanti come testosterone, nandrolone e DHT che vengono degradati dal metabolismo di primo passaggio epatico.

La via parenterale risolve questo problema ma, in molti casi, la breve emivita imporrebbe frequenti iniezioni.

Si giustifica quindi lo sforzo di ricerca fatto per migliorare l'assumibilità orale oltre a quello teso a limitare gli effetti indesiderati come quelli dovuti alla conversione a estrogeni.

Composti a dosaggio orale

Uno dei primi risultati a favore della via orale è stata la scoperta che una alchilazione in C 17a del testosterone protegge l'ossidrile dall'ossidazione epatica a chetone permettendogli di arrivare in circolo e svolgere la sua azione.

La famiglia dei C 17a alchilati si è quindi espansa (metandrostenolone, stanazololo ecc.) ma ha il difetto di essere molto stressante per il fegato che, in caso di somministrazione prolungata, può riportare danni gravi.

Notiamo anche che l'alchilazione in C 17a non ha solo l'effetto farmacocinetico di limitare la degradazione a chetosteroidi ma ha anche un effetto estrogenico superiore (Llewellyn, 2009).

Sebbene l'aromatasi non sia molto affine al 17 α metilT, riesce a produrre una forma di estrogeno (ancora C 17 α metil) ancor più efficace dell'estradiolo. Ciò sembra dovuto a fattori farmacocinetici quale la maggiore emivita e la minore tendenza a legarsi alle proteine plasmatiche (maggiore quota libera). Questi effetti bilanciano la minore affinità del 17 α alchilato al recettore androgenico per cui risulta che steroidi somministrati oralmente a dosi settimanali relativamente basse hanno lo stesso effetto di steroidi somministrati per via intramuscolari a dosi ben superiori. Questi ultimi tuttavia producono minor stress epatico e minor effetto estrogenico. Per ridurre lo stress epatico causato dai C 17 α alchilati sono stati sviluppati altri prodotti alchilati in posizione C 1 come il metenolone e il mesterolone; in questo modo lo steroide risulta protetto dalla metabolizzazione epatica senza essere eccessivamente epatotossico. Un altro modo per ridurre la metabolizzazione epatica è quello di esterificare l'ossidrile producendo C 17 β esteri. Fra questi il T-undecanoato che, pur essendo usato anche nei prodotti iniettabili, è assumibile per via orale. L'esterificazione promuove l'assorbimento attraverso i vasi linfatici bypassando il primo passaggio epatico. Infine sono prodotti anche dei C 17 β eteri come il quimbolone che, come i C 17 β esteri, hanno minore tossicità epatica ma sono meno resistenti all'ossidazione rispetto ai C 17 α alchilati.

Composti iniettabili

A questa categoria appartengono steroidi esterificati in posizione C 17 β come T-acetato, T-cipionato, T-enantato, T-undecanoato ecc. che sono inattivi se non sono idrolizzati producendo lo steroide parentale. Si ottiene così un aumento dell'emivita ed un aumento della lipofilità tanto maggiori quanto più è lunga e lipofila la catena dell'acido di esterificazione. Questi prodotti si iniettano per via intramuscolare e si accumulano nel tessuto nella zona di iniezione, liberandosi in circolo più o meno lentamente a seconda della loro lipofilità. L'undecanoato può impiegare 3-4 settimane prima di passare completamente in circolo mentre un acetato si esaurisce in 1-2 giorni.

Così si ottiene un prodotto a rilascio ritardato il cui effetto si esplica solo quando le idrolasi del circolo ematico liberano lo steroide parentale dall'estere.

Il ritardo nel rilascio, elemento positivo per la *compliance* poiché riduce la frequenza di assunzione, determina la possibilità di rilevamento dello steroide nell'organismo per periodi anche molto lunghi, proporzionali alla durata del rilascio.

È stata stilata, in maniera non strettamente scientifica, una tabella dei "tempi di sospensione" dalla quale risulta che un undecanoato, che dà effetti per 3-4 settimane, può essere rilevato anche dopo 17-18 mesi, mentre un acetato, attivo per 1-2 giorni, è rilevabile anche dopo 4-5 mesi (*Giorgi, 2011*). Questo è un aspetto importante per la procedura di controllo antidoping.

Considerando che esistono idrolasi anche nei tessuti di iniezione, si potrà avere in tali zone un effetto un po' più marcato. Ecco perché alcuni atleti usano iniezioni multiple distribuite in varie parti del corpo.

Il lato negativo è che possono dare fenomeni irritativi (soprattutto esteri a catena corta) con flogosi locali e febbre.

Il dosaggio degli esteri è influenzato dal diverso peso molecolare dell'acido usato per l'esterificazione.

È necessario convertire il dosaggio in estere in dosaggio in steroide parentale per poter valutare la dose attiva effettivamente somministrata.

Per es:

- 100 mg di T propionato contengono 83 mg di T;
- 100 mg di T undecanoato contengono 63 mg di T.

Prodotti topici

Esistono infine steroidi preparati per applicazione topica. L'attraversamento dello strato corneo dell'epidermide costituisce per questi, come per tutti i prodotti topici, un problema da risolvere utilizzando opportuni veicoli.

La lipofilità della molecola steroidea costituisce comunque un vantaggio per l'assorbimento topico.

Esistono in commercio prodotti per uso terapeutico a base di testosterone preparati come gel, lozioni o cerotti transdermici. Anche questi prodotti sono entrati nel circuito del doping delle palestre.

4.9 Legislazione e metodologie di determinazione

La legislazione che regola l'uso e il possesso degli S.A. è diversa nelle varie parti del mondo ed è il risultato di successive regolamentazioni sempre più stringenti a seguito di numerosi scandali per fatti di doping nel mondo dello sport per i quali l'opinione pubblica è rimasta offesa.

Negli Stati Uniti esistono leggi sia statali che federali che prevedono pene sia pecuniarie che detentive in caso di possesso, vendita, distribuzione e produzione di S.A. senza le relative autorizzazioni o prescrizioni legali.

Gli S.A. inclusi nella regolamentazione sono riportati in un elenco che può essere aggiornato in qualsiasi momento se richiesto. Non è più necessario provare che il prodotto abbia effetti anabolizzanti sull'uomo; sono sufficienti studi preclinici per inserire uno steroide nella classe degli S.A. regolamentati. In Austria fino al 2008 il possesso di S.A. non era perseguibile, tuttavia era stata espressa l'intenzione del legislatore di regolamentarne il settore in maniera più restrittiva.

Analogamente in altri Paesi quali Australia, Canada, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Grecia ecc. il 2008 è stato l'anno in cui il possesso, la vendita, la distribuzione e la fabbricazione di S.A. senza gli opportuni permessi sono diventati illegali.

Nel Regno Unito è ammesso il possesso di S.A. per uso personale ma è illegale possederne, fabbricarne e importarne allo scopo di fornirli ad altri senza possedere le relative autorizzazioni.

A seguito dello scandalo del *Tour de France* del 1998, per iniziativa dell'IOC (*International Olympic Committee*), nel Novembre del 1999 è stato istituito il WADA (*World Anti-Doping Agency*) o AMA (Agenzia Mondiale Antidoping) allo scopo di promuovere il rispetto dei valori fondamentali che devono essere alla base delle competizioni sportive.

Il WADA ha prodotto un *WAD Code* nel tentativo di armonizzare gli sforzi che ogni Paese o organizzazione sportiva fa' non solo per la salvaguardia dei valori morali ma anche per istituire un punto comune di riferimento che permetta lo svolgimento delle competizioni internazionali.

Il codice WADA prevede tra l'altro il Passaporto dell'Atleta nel quale sono riportate informazioni aggiornate sulle attività dell'atleta stesso.

La legge si è espressa in materia attraverso il Codice che prevede 2 anni di squalifica al primo episodio e la radiazione a vita dalle federazioni al secondo; inoltre i governi delle nazioni che hanno firmato il Codice hanno anche stabilito e standardizzato i prelievi dall'organismo ed i controlli antidoping. Il Codice WADA deve essere applicato senza alterazioni dalle Federazioni e dalle Leghe.

Se una lega o una federazione come la NBA o l'ATP di tennis, che non hanno ancora riconosciuto il Codice WADA, vorranno partecipare a campionati mondiali o olimpiadi, i quali vengono regolati dal WADA, saranno costrette a sottostare al Codice.

Nel Settembre 2005, con la garanzia dell'Unesco, è stata firmata e sottoscritta da tutti i paesi una prima Convenzione in modo che le prime Olimpiadi in cui il Codice è stato seguito sono state quelle invernali di Torino 2006, anche se già nel 2004 alle Olimpiadi di Atene il Codice WADA era già stato rispettato da tutte le federazioni dei paesi partecipanti.

Inoltre il WADA si adopera per la sensibilizzazione e l'informazione di tutti i praticanti sportivi sull'uso e abuso di sostanze presenti sulle liste, aiutata dalle strutture scolastiche e Universitarie presenti sul territorio dei paesi aderenti.

L'antidoping costituisce, quindi, una via di diffusione e di informazione sull'importanza del gioco "pulito" e dell'etica del vero spirito olimpico oltre che un insieme di norme, leggi e sanzioni.

La legislazione italiana regola l'abuso degli S.A. nell'ambito delle leggi sul doping.

La Legge 376 del 14 Dicembre 2000 sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" sancisce i principi etici alla base delle competizioni sportive e stabilisce nell'Art.1 comma 2:

"Costituiscono doping la somministrazione o l'assunzione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l'adozione o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche e idonee a modificare le condizioni psicofisiche o biologiche al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti".

Inoltre al comma 3: "Sono equiparate al doping la somministrazione di farmaci o di sostanze biologicamente attive, finalizzate o comunque idonee a

modificare i risultati e i controlli sull'uso dei farmaci, delle sostanze e delle pratiche proibite di cui al comma 2".

Solo in condizioni patologiche dell'atleta, documentate e certificate da un medico, è ammesso l'uso di sostanze vietate per doping e di partecipare ugualmente a competizioni sportive.

La legge specifica che controlli e analisi devono essere effettuati presso laboratori accreditati dal CIO (Comitato Internazionale Olimpico) "o da altro organismo internazionale riconosciuto in base alle disposizioni dell'ordinamento internazionale vigente" ciò però non è sinonimo di correttezza in quanto per esempio, il laboratorio del dott. Francesco Conconi è stato messo sotto accusa per aver dopato decine di atleti anche se era riconosciuto dal CIO e finanziato dal CONI.

Conconi, secondo l'accusa, avrebbe somministrato eritropoietina a non meno di 63 atleti nel periodo tra il 1992 e il 1998. Nel frattempo era finanziato dal CONI per identificare un metodo utile all'individuazione di EPO esogena negli atleti.

Quindi se i controlli non sono efficaci queste leggi non valgono molto.

Il Ministero della sanità si assume comunque l'impegno di mandare avanti la ricerca e lo studio di nuovi test antidoping sia per la salvaguardia della salute del cittadino sia per garantire agli atleti un comportamento sanitario regolato e corretto.

La ricerca si pone come obiettivo di trovare test efficaci all'individuazione di tutti i tipi di doping, in particolare GH e EPO che sono le due sostanze più utilizzate, definendo, in questo modo, anche i limiti di presenza ematologici per queste sostanze in quanto l'atleta, che già normalmente produce queste sostanze, può avere variazioni in seguito alla pratica sportiva senza l'assunzione esterna.

Il test, quindi, dovrà avere all'interno quelli che sono dei valori di riferimento fisiologici che potranno variare anche a seconda dello sport per quanto riguarda il GH, mentre per quanto riguarda l'EPO si sta cercando un metodo che distingua quella endogena da quella ricombinante esogena.

La stessa Legge 376/2000 stabilisce che il doping è reato penale punito fino a tre anni di reclusione se è coinvolto un minore o se, a distribuire le sostanze, è un soggetto che fa parte del CONI.

È sanzionabile anche il farmacista che vende specialità medicinali contenenti sostanze vietate, in modo difforme dalla normativa vigente.

Una classificazione delle sostanze proibite e metodi illeciti le divide in:

- Sostanze:
 - stimolanti SNC;
 - anabolizzanti;
 - diuretici;
 - narcotici;
 - ormoni peptidici;
 - farmaci soggetti ad alcune restrizioni quali alcool, anestetici locali, β bloccanti, cannabinoidi.
- Procedure:
 - emodoping;
 - somministrazione di trasportatori artificiali di O₂ o di sostituti del plasma;
 - manipolazione farmacologica, chimica o fisica dei campioni biologici per le analisi.

Tutta l'attività di definizione e aggiornamento delle liste e dei regolamenti antidoping è affidata ad una Commissione istituita con D.P.R. 86/2007 del Ministero della Salute per le politiche giovanili.

Ha la durata di 3 anni con compiti quali:

- Preparazione delle liste delle sostanze dopanti;
- Determinazione dei casi, dei criteri e delle metodologie dei controlli antidoping;
- Effettuazione dei controlli sanitari antidoping e quelli di tutela della salute in gara e fuori gara;
- Individuazione di collaborazione in materia di controllo antidoping con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale;
- Intrattenimento dei rapporti operativi con l'Unione Europea e con gli organismi internazionali, garantendo la partecipazione a programmi di interventi contro il doping;
- Promozione di ricerche sui farmaci, sulle sostanze e sulle pratiche mediche utilizzabili a fini di doping;

- Promozione di campagne informative per la tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping.

I farmaci che contengono sostanze incluse nella lista del doping devono riportare un pittogramma che li individui come tali; il foglietto illustrativo deve inoltre riportare al paragrafo "Avvertenze speciali" la frase:

"per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping".

Le preparazioni galeniche che contengono sostanze dopanti, a meno che prescritte per uso topico, richiedono ricetta non ripetibile che il farmacista deve trattenere e conservare per 6 mesi.

Il farmacista deve anche trasmettere all'AIFA, entro il 31 Gennaio di ogni anno, un rapporto in cui sono indicati i dati relativi alle quantità di principi attivi, il cui impiego è considerato doping, utilizzate nelle preparazioni estemporanee nell'anno precedente, fatta eccezione per quelle per uso topico e per l'alcool usato come solvente. La trasmissione deve essere telematica con le modalità indicate dal Ministero della Salute.

Con decreto del 12 Marzo 2009 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha pubblicato una revisione della lista delle sostanze e metodi proibiti.

La lista è composta da 5 sezioni:

- SEZIONE 1: classi vietate;
- SEZIONE 2: principi attivi appartenenti alle classi vietate;
- SEZIONE 3: medicinali contenenti principi attivi vietati;
- SEZIONE 4: elenco in ordine alfabetico dei principi attivi e dei relativi medicinali;
- SEZIONE 5: pratiche e metodi vietati.

La sezione delle classi vietate include:

- STIMOLANTI (proibiti in gara);
- NARCOTICI (proibiti in gara);
- AGENTI ANABOLIZZANTI (proibiti in gara e fuori gara);
- DIURETICI (solo in particolari sport);

- CANNABINOIDI (proibiti in gara);
- BETA-2-AGONISTI (proibiti in gara; clenbuterolo e il salbutamolo in concentrazioni nelle urine > 1000 ng/ml sono proibiti anche fuori gara);
- AGENTI CON ATTIVITÀ ANTIESTROGENICA (proibiti in gara e fuori gara);
- AGENTI MASCHERANTI (proibiti in gara e fuori gara);
- CORTICOSTEROIDI (proibiti in gara);
- BETABLOCCANTI (solo in particolari sport).

Con l'indicazione di divieto in gara, in gara e fuori gara o solo per particolari sport.

La classe degli S.A.A. è contrassegnata con la sigla S1.

Uno dei problemi più sentiti nell'applicazione di queste procedure di controllo è il "tempo di sospensione" cioè il tempo che deve trascorrere dal momento della sospensione dell'assunzione di un certo prodotto affinché questo non sia più rilevabile dai test antidoping.

Tempi di determinazione degli S.A.

Anche se i dati sulla reale farmacocinetica degli S.A. sono pochi è stata creata una tabella con i "tempi di sospensione" per alcuni steroidi in modo da risultare negativi ai test antidoping.

Questi dati servono solo ad avere una idea per quanto riguarda l'assunzione e la sospensione delle sostanze in caso di test.

Bisogna ricordare però che alcuni test ricercano metaboliti anche inattivi che costituiscono dei marker della la sostanza parentale; questi possono dare positività anche dopo mesi dalla sospensione.

TEMPI DI SOSPENSIONE DI DIFFERENTI S.A.	
principio attivo	tempo di determinazione
nandrolone decanoato, nandrolone undecanoato	17-18 mesi
nandrolone fenilpropionato	11-12 mesi
metandienone (iniettabile)	5 mesi
boldenone undecilenato	4-5 mesi
trembolone acetato	4-5 mesi
testosterone cipionato	3 mesi
testosterone enantato	3 mesi
testosterone miscela	3 mesi
oximetolone	2 mesi
fluoximesterone	2 mesi
stanazololo (iniettabile)	2 mesi
noretandrolone	5-6 settimane
mesterolone	5-6 settimane
metandienone (orale)	5-6 settimane
trembolone esaidrossibenzilcarbonato	4-5 settimane
metenolone enantato (iniettabile)	4-5 settimane
oxandrolone	3 settimane
stanazololo (orale)	3 settimane
testosterone propionato	2 settimane
testosterone sospensione	1-3 giorni

(Giorgi, 2011).

4.10 Procedure di test e limitazioni

Una limitazione della bontà di queste procedure di test deriva dalla possibilità di alterare i campioni di urine mediante procedure varie, alcune delle quali sono indicate tra quelle proibite nella sezione 5 della lista delle sostanze e metodi proibiti, pubblicata nel Supplemento Ordinario n. 56 della G.U. 160 del 10-7-2013.

Per manipolazione farmacologica, chimica o fisica quale metodo doping si intende "l'uso di sostanze e di metodi in grado di alterare l'integrità e la validità dei campioni di urine utilizzati per i controlli antidoping".

Le manipolazioni vanno dallo scambio dei campioni di urina alla diluizione con altri liquidi, fino all'inserimento nella vescica, tramite catetere, dell'urina altrui. Possono inoltre essere usati diuretici chiamati non a caso mascheranti, perché in grado di eliminare più velocemente, favorendo la diuresi, le sostanze proibite rintracciabili ai test antidoping.

È possibile facilitare l'eliminazione di farmaci vietati alcalinizzando o acidificando l'urina; inoltre un'urina con basso peso specifico, può indicare una manipolazione finalizzata ad abbassare la concentrazione di un farmaco al di sotto della soglia di rilevazione.

E' opportuno osservare che l'intera organizzazione preposta a sorvegliare affinché il doping sia individuato, oltre alle difficoltà incontrate nello svolgere i controlli nei luoghi e nei tempi opportuni, incontra ostacoli di tipo concorrenziale che tendono a screditare l'organizzazione stessa.

A questo proposito riportiamo che il New York Times nel 2013 diede notizia di uno studio dell'Università tedesca di Tubinga che concludeva che durante i Campionati mondiali di atletica di Daegu in Korea nel 2011, dal 29 al 34% degli atleti aveva dichiarato di aver fatto uso di sostanze o metodi illeciti nei precedenti 12 mesi.

Lo stesso studio ripetuto durante i Giochi Pan-arabi a Doha, sempre nel 2011, portò tale percentuale al 45. Gli studi tuttavia non furono mai pubblicati; al contrario la rivista Science si rifiutò di pubblicarli. Essi erano infatti basati solo su un questionario distribuito ad un campione limitato di atleti, al quale solo alcuni hanno risposto, con un livello di sincerità tutta da verificare. Fu quindi più un sondaggio socio-statistico non basato su test clinici che tese ad alterare grossolanamente i livelli di doping che invece, secondo i test eseguiti dal WADA nel 2010, si attestano attorno al 2%.

5. FARMACI ANCILLARI

I farmaci ancillari sono prodotti capaci di rendere più efficace un trattamento con S.A. e di ridurre gli effetti indesiderati.

Come gli S.A., anche i farmaci ancillari trovano applicazioni terapeutiche ben definite sia in combinazione ad un trattamento con S.A. sia disgiunti da questi.

Le più comuni classi di farmaci ancillari usati in concomitanza a trattamenti con S.A. sono:

- Farmaci che prevengono l'aromatizzazione a estrogeni;
- Farmaci che prevengono l'azione della 5 α reduttasi;
- Farmaci riattivatori del sistema ormonale;
- Defaticanti epatici;
- Agenti dimagranti: simpaticomimetici, tiroidei, altri;
- Farmaci anti acne.

Farmaci che prevengono l'aromatizzazione a estrogeni

Includono principi attivi quali clomifene, tamoxifene, anastrozolo, exemestano, aminoglutetimide ecc.

- Clomifene

In ambito clinico è usato per stimolare il rilascio di LH ed FSH ipofisari per favorire l'ovulazione in donne poco fertili. Si comporta come un estrogeno sintetico e stimola l'ipofisi a passare dalla fase proliferativa a quella secretiva.

Per scopi atletici non è usato nelle donne per questa interferenza eccessiva sul ciclo uterino mentre nell'uomo si ha un aumento di LH e FSH che promuovono la liberazione naturale di testosterone testicolare.

Questa azione è utile a fine ciclo quando la liberazione endogena, soffocata dall'assunzione esogena durante il ciclo, deve riprendere la sua funzionalità il più presto possibile anche per evitare che il cortisolo non contrastato da sufficiente testosterone, possa produrre eccessivo catabolismo proteico in tale periodo.

- Tamoxifene

Anti estrogeno usato in casi di tumore alla mammella estrogeno dipendente o come profilassi in soggetti a rischio ereditario.

Per scopi atletici serve ridurre gli effetti della conversione degli S.A. a estrogeni e ad aumentare la definizione muscolare, poiché bloccando l'azione estrogenica si riduce la ritenzione idrica e il deposito di grassi.

- Anastrozolo

È in commercio dal '95 ed è un inibitore dell'aromatasi di III generazione capace di ridurre la produzione di estrogeni fino all'80% (*Dukes et al., 1996*).

Data la sua potenza, viene prescritto in caso di tumore alla mammella solo in donne in menopausa insensibili agli anti estrogeni come il tamoxifene.

Determina diradamento dei capelli e vampate di calore che sarebbero ancor più marcati in donne in pre menopausa.

Per scopi atletici è utile in quanto riduce la conversione di vari S.A. a estrogeni, prevenendo i relativi effetti indesiderati.

- Exemestrano

Inibitore irreversibile dell'aromatasi è un anti estrogeno molto potente usato nel cancro alla mammella resistente o in progressione con il tamoxifene.

Ha effetti collaterali fastidiosi come mal di testa, cambi di umore, debolezza e dolore alle articolazioni ma anche effetti più deleteri nei confronti del sistema cardiovascolare che non è più protetto dagli estrogeni nei confronti dell'LDL che rimane in circolo ed esplica i suoi effetti aterosclerotici.

È sconsigliato per soggetti già affetti da patologie cardiovascolari e comunque per lunghi periodi di assunzione.

- Aminoglutetimide

È un inibitore della sintesi degli steroidi adrenocorticoidi in genere poiché blocca la conversione colesterolo-pregnenolone che avviene a monte della produzione di mineral corticoidi, glicocorticoidi, androgeni ed estrogeni.

Utilizzato contro il morbo di Cushing (iperproduzione di cortisolo), risulta interessante per gli atleti proprio per il blocco dell'azione catabolica sulle proteine.

Col passare del tempo tuttavia interviene il sistema di controllo in *feed-back* che induce l'ipofisi ad aumentare la secrezione di ACTH per ristabilire i livelli carenti di cortisolo (*Dexter et al., 1967*).

Farmaci che prevengono l'azione della 5α reduttasi

In questa classe troviamo la finasteride e la dutasteride.

- Finasteride

Inibitore specifico della 5α reduttasi, viene usato nella iperplasia prostatica e contro la caduta dei capelli per la sua capacità di ridurre la produzione di DHT.

In particolare sembra essere selettivo per la 5α reduttasi II isoenzima specifico di alcuni distretti quali la prostata ed il cuoio capelluto per cui dà effetti su questi ma non limita altri effetti avversi quali acne, pelle oleosa e irsutismo.

Riduce comunque gli effetti androgenici degli S.A. anche se è un po' ridotto anche l'effetto anabolizzante.

Farmaci riattivatori del sistema ormonale

Fra questi troviamo l'hCG (*human Corionic Gonadotropine*).

Ormone prodotto dalla placenta che dal 7° giorno al 3° mese vede un aumento della concentrazione di hCG che poi decresce fino al giorno del parto.

Usato nella clinica per il trattamento di criptorchidismo, ipogonadismo maschile e come induttore dell'ovulazione nella donna.

È estratto dall'urina delle donne gravide.

Per scopi atletici non ha utilità nella donna mentre nell'uomo mima l'azione dell'LH quindi stimola i testicoli a riprendere velocemente la produzione di testosterone endogeno nei periodi immediatamente successivi ad una sospensione di un ciclo di S.A..

Si utilizza per periodi brevi (singola dose) perché sembra che aumenti l'attività aromatizzante delle cellule di Leydig inducendo una maggiore produzione di estrogeni (*Valladares e Payne, 1979*).

Defaticanti epatici

Fra questi troviamo l'estratto di silimarina, il glutathione ridotto ed altri estratti vegetali.

- Silimarina

Estratto vegetale del *Silybum marianum* contenente flavonoidi quali silibina, silidianina e silicristina.

Usato nel trattamento della cirrosi, epatiti e danni epatici in genere dovuti ad intossicazioni alimentari (*Benda et al., 1980; Valenzuela et al., 1989*).

Abbinata agli S.A. aiuta a ridurre lo stress epatico indotto soprattutto dagli steroidi 17 α alchilati.

Agenti dimagranti

Se ne incontrano di varie famiglie: simpaticomimetici, tiroidei e altri.

- Simpaticomimetici

Come l'efedrina cloridrato, il clenbuterolo cloridrato, l'albuterolo solfato, la fentermina cloridrato e la sibutramina cloridrato.

- Fentermina

È un'amfetamina prescritta per perdere peso in associazione a dieta ed esercizio fisico.

È opportuno non prolungare l'assunzione per più di 12 settimane.

È anche opportuno non assumerla nelle ore serali poiché può dare disturbi del sonno (*Giorgi, 2011*).

- Albuterolo

È un β_2 agonista usato come antiasmatico per via inalatoria ed ha ridotte ripercussioni cardiache. Ha azione anabolica se assunto per via sistemica ad alti dosaggi.

- Sibutramina

È un SNRI (inibitore del riassorbimento di serotonina e noradrenalina).

Provoca perdita dell'appetito e aumento del metabolismo e trova applicazione clinica come dimagrante in casi di obesità.

Stimola i recettori β_3 ed è capace, a dosi di 10 mg/gg, di aumentare il metabolismo del 30% per 6 ore, provocando un aumento della temperatura corporea di 0,5-1°C.

Sono sconsigliati dosaggi maggiori di 15 mg/gg (*Giorgi, 2011*).

- Tiroidei

Fra questi la L tironina sodica e la levotiroxina sodica.

- L tironina sodica

È lo stereoisomero L della triiodotironina.

È usata in casi di ipotiroidismo dovuto a scarsa produzione di ormone tiroideo. Se assunta da soggetti con tiroide normale tende ad aumentarne la funzionalità e quindi produce aumento del metabolismo tuttavia non è consigliabile molestare il delicato equilibrio tiroideo se non giustificato da situazioni patologiche. Potrebbe infatti succedere che le alterazioni temporanee perseguite con l'utilizzo del farmaco diventino permanenti.

- Levotiroxina sodica

È la forma sintetica dell'ormone tiroideo (tetraiodotironina) che stimola il metabolismo basale di proteine, grassi e carboidrati. Ha azione lenta ed impiega 4-6 settimane a raggiungere livelli ematici terapeutici.

Viene spesso associata a periodi di diete dimagranti nella convinzione che abbia effetto più spiccato nel metabolismo dei grassi, sebbene tale teoria non sia mai stata provata scientificamente.

- Altri

Fra questi troviamo il 2,4 dinitrofenolo, l'associazione fosfatidilcolina-sodio desossicolato e l'associazione acido eliagico-acido tetradeciltioacetico.

- 2,4 dinitrofenolo

Non è normalmente usato in clinica ma come insetticida e come colorante.

Determina disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa mitocondriale dissipando più calore di quello normalmente prodotto e perciò aumenta la temperatura corporea.

Tale ipertermia, una volta indotta, non è controllabile farmacologicamente ma solo con mezzi fisici.

Può portare la temperatura corporea a 42°C con senso di malessere e perdita dell'appetito.

Sono stati registrati decessi in conseguenza ad assunzioni da 200 mg per 3 giorni (*Giorgi, 2011*).

– Associazione fosfatidilcolina-sodio desossicolato

Fosfatidilcolina (fosfolipide endogeno) e sodio desossicolato (sale biliare) in preparazione endovenosa sono utilizzati in molti paesi anche europei per rimuovere le placche di grasso dalle arterie ed anche, fuori indicazione ufficiale, come alternativa alla liposuzione chirurgica.

I due componenti, agendo in associazione, provocano il riversamento in circolo dei lipidi che poi sono processati dal fegato ed escreti come acidi biliari.

– Associazione acido elagico-acido tetradeciltioacetico

L'ac. elagico sembra comportare *downregulation* dei recettori estrogenici riducendo il deposito di grasso (*Papoutsis et al., 2005*).

L'ac. tetradeciltioacetico è attivo sul metabolismo ossidativo e di utilizzazione degli acidi grassi (*Wensaas et al., 2009*).

Farmaci anti-acne

Fra questi ricordiamo la tretinoina usata sia a scopi terapeutici che sportivi in associazione a S.A..

Mantiene i pori non occlusi riducendo i processi infettivi (*Lucky, 1995*).

L'assunzione per via topica non presenta rischi particolari mentre quella per via sistemica richiede il controllo medico con verifica di possibili interazioni farmacologiche e alimentari.

6. LINEE GUIDA PER LA RIDUZIONE DELL'EFFETTO TOSSICO DEGLI S.A.

Nonostante sia chiaro ormai che l'uso di farmaci per scopi terapeutici o voluttuari comporti nella maggior parte dei casi un rischio di reazioni avverse, è anche evidente che ciò non scoraggia l'abuso che è molto diffuso.

Diventa allora utile, se non addirittura doveroso, individuare e divulgare quelle linee di comportamento nei confronti del farmaco, atte ad evitare situazioni in cui il rapporto rischio-beneficio è troppo alto.

Di seguito è riportata una lista di indicazioni utili con particolare riferimento agli S.A.:

- Evitare le sostanze clandestine contraffatte.

Queste preparazioni hanno spesso un aspetto convincente e possono anche rispettare i dosaggi del principio attivo indicato in etichetta.

La loro promozione nel mercato clandestino ed il costo conveniente sono però giustificati da carenze nei processi di mantenimento e controllo della qualità.

Inquinanti tossici quali metalli pesanti, batteri, virus o impurezze di lavorazione, sono spesso presenti per la carenza delle fasi costose di purificazione del prodotto finale.

- Evitare gli steroidi orali tossici.

Se non giustificato da ragioni cliniche, gli steroidi orali sono da evitare per la loro azione deleteria sul rapporto LDL/HDL e per lo stress epatico che determinano.

La via iniettiva è da preferire sebbene anche alcuni (stanazololo, oxometolone, oxandrolone e metandrostenolone) mantengono epatotossicità anche se iniettati.

- Prendere confidenza con il testosterone.

Il T esterificato (cipionato, enantato, ed in miscela) è lo S.A. più usato per i suoi limitati effetti indesiderati.

A dosi non eccessivamente alte aumenta la libido, il tono dell'umore e la sua conversione a estrogeni riduce i livelli di colesterolo in circolo.

- Limitarsi ai farmaci più sicuri.
Altri S.A. a basso rischio cardiovascolare oltre il T sono nandrolone (decanoato, fenilpropionato), boldenone e metenolone per via iniettiva.
Per via orale possono essere usati T undecanoato, metenolone enantato o mesterolone che non sono C 17a alchilati e sono efficaci senza presentare eccessiva tossicità cardiovascolare ed epatica.
- Utilizzare prodotti integrativi di supporto.
Prodotti a base di "olio di pesce" ricco in omega 3 e 6 aiutano a ridurre i danni cardiovascolari. Si possono inoltre usare o combinare tè verde, aglio in polvere, fitosteroli, niacina e policosanoli.
- Adottare l'assunzione ciclica.
Cicli di lunghezza commisurata al dosaggio ed alla tossicità dello S.A. intervallati da opportuni periodi di *washout* sono decisamente preferibili all'assunzione continua.
Si dà così tempo all'organismo di recuperare la sua omeostasi naturale e si evitano processi di *feed-back* ormonale eccessivi che possono portare infertilità e perdita della libido.
- Non eccedere nel dosaggio.
L'effetto anabolizzante, come tutti gli effetti da interazione recettore-mediante, va incontro a saturazione cioè oltre un certo dosaggio non si ha un effetto commisurato alla dose mentre lo stress epatico e cardiovascolare aumentano più che in proporzione.
Quattrocento mg alla settimana di S.A. mantengono i livelli ematici a valori 4-5 volte superiori a quella di un soggetto non trattato.
Tali valori sono sufficienti a produrre un effetto anabolizzante elevato se abbinati ad opportuna dieta ed esercizio fisico.
Dosaggi maggiori (750/1000 mg/sett.) possono accelerare l'accrescimento muscolare ma non migliorano l'effetto finale.
- Evitare gli inibitori dell'aromatasi.
La riduzione della conversione degli S.A. ad estrogeni da una parte è utile a limitare certi effetti indesiderati come acne e ginecomastia ma produce uno squilibrio del rapporto LDL/HDL con conseguenze deleterie sul sistema cardiovascolare.

Per limitare l'effetto estrogenico è allora conveniente usare prodotti che bloccano il recettore estrogenico come il tamoxifene. Questo infatti riesce a mantenere parzialmente l'attività estrogenica a livello epatico e quindi limita l'effetto di aumento del rapporto LDL/HDL.

- Controllare periodicamente i parametri ematici.

I parametri ematici più significativi da controllare sono: profilo ormonale, colesterolo, emocromo con formula leucocitaria e profilo epatico.

È opportuno conoscere i valori prima dell'inizio del ciclo, dopo 3-4 settimane dall'inizio per verificare effetti rapidi e successivamente con minor frequenza.

Dopo un paio di mesi dalla sospensione è utile verificare che tutto ciò che si era alterato sia rientrato nei valori normali.

- Applicare correttamente la procedura iniettiva.

Da questo punto di vista si è dimostrato un punto debole la carenza di sterilità dei flaconi, delle siringhe e delle zone di iniezione. Flaconi multidose, mancanza di cura nell'eseguire l'iniezione possono portare a sviluppi di infezioni.

La zona di iniezione dovrebbe essere cambiata scegliendo tra i muscoli più grossi come gluteo esterno, quadricipite e pettorale.

Utilizzando muscoli più piccoli come il polpaccio, il bicipite o il tricipite possono insorgere fenomeni flogistici dolorosi.

L'iniezione va fatta in profondità e limitata a 3 ml per ogni iniezione.

- Controllo della dieta.

Calorie e proteine devono accompagnare l'assunzione di S.A. ed il relativo esercizio muscolare richiesto per ottenere l'effetto anabolico. Vanno evitati grassi saturi e colesterolo così come gli zuccheri semplici.

Se la dieta è adeguata il rapporto rischi-benefici diminuisce sebbene non riesca mai ad annullarsi.

- Coscienza del rapporto rischio-beneficio.

Il fatto che gli effetti positivi siano raggiunti velocemente mentre quelli negativi possano sembrare remoti, porta spesso a disconoscere le due facce della medaglia.

È quindi consigliabile avere presenti tutte le considerazioni fatte in questo capitolo e comunque optare per cicli moderati nella dose, nella durata e protetti da interruzioni di *washout*.

7. TESTIMONIANZE DIRETTE

7.1 Interviste

E' stato condotto un sondaggio sulle modalità di assunzione degli S.A. da parte dei body builders, su base anonima, su un gruppo di atleti iscritti alla stessa palestra, che hanno dato la loro disponibilità per la raccolta di dati utili allo sviluppo di questa tesi svolta da un loro "amico di palestra".

Sono stati preparati due questionari e messi a disposizione degli atleti: entrambi venivano consegnati e solo a completamento della raccolta sono stati aperti e valutati

Il primo è rivolto agli utilizzatori di S.A. o prodotti analoghi o ancillari, con l'invito a descrivere le modalità di assunzione (paragrafo 7.2).

Il secondo, "sondaggio no doping" riportato al paragrafo 7.3, è rivolto a chi, pur perseguendo il *body building*, attualmente non ne fa uso; è richiesto in questo caso di indicare la o le motivazioni che hanno supportato questa scelta. Del campione intervistato, solo una parte decisamente minoritaria ha ammesso di assumere sostanze atte a sostenere la loro *performance* atletica. Più atleti si sono dichiarati "no doping"; questi hanno sicuramente risolto radicalmente quei problemi descritti nei paragrafi precedenti, accettando di rinunciare a risultati più brillanti di quelli raggiungibili con le sole doti naturali.

Un numero ancora maggiore di atleti tuttavia non ha risposto né al primo e né al secondo questionario.

Il mio coinvolgimento diretto nelle attività di palestra ha stimolato il mio interesse a sviluppare questa tesi con l'intento non ultimo di fornire agli "amici di palestra" delle informazioni utili alla loro attività sportiva.

7.2 Perché “sì”

Di seguito sono riportati i risultati raccolti sugli atleti utilizzatori di sostanze anabolizzanti ed il questionario distribuito.

Dobbiamo tuttavia riconoscere che questo rimane un esercizio accademico in quanto nulla si può dire sulla affidabilità delle risposte ed anche perché l'esiguità del campione testato non permette di trarre alcuna conclusione statistica significativa.

INTERVISTA

1. Sesso, età, altezza e peso
2. Tipo di impegno sportivo (palestra, atletica,...) livello (amatoriale, dilettantistico, agonista,...)
3. Utilizzi S.A.? Altro (anabolizzanti e prodotti ancillari)? Da quanto tempo?
4. Quando hai iniziato? Perché? Chi ti ha indicato questa via?
5. Ciclo, tempistiche, prodotti e dosaggi, vie di somministrazione, dieta e intensità di allenamento
6. Fai distinzione fra periodi (gara e fuori gara,...)?
7. Effetti positivi come tempi di recupero, forza, resistenza (primi effetti, sviluppo e stabilizzazione), ecc...
8. Hai effetti indesiderati (irascibilità, acne, dolori)?
9. Fai controlli ematici?
10. Sei sotto controllo medico?
11. Come fai a procurarti questi farmaci (farmacia, internet, ecc...)? Utilizzi vie legali o underground?
12. Se underground fai la verifica di ciò che prendi? Usi falsi o contraffatti?
13. Se via legale che prescrizione utilizzi?
14. Che cosa ti aspetti in futuro? Prevedi di interrompere i cicli? Cosa pensi degli effetti collaterali non reversibili?
15. Come giudichi il rapporto rischi/benefici

Risposta 1

1. Maschio, 37 anni, 1,78cm, 105kg.
2. Impegno sportivo a livello agonistico.
3. Utilizzo anabolizzanti da circa 5anni.
4. Ho iniziato 5anni fa', perché volevo aumentare il volume e la forza dei miei muscoli, dietro consiglio di un preparatore laureato in medicina.
5. Il ciclo dura max 12 settimane, con dosaggi di 500mg/sett. di testosterone (Testovis, Testoviron, Sustanon)* e 500mg/sett. di anabolizzante (Decadurabolin, tri trenbolone, Parabolan, Primobolan)**, con protezioni per fegato pancreas e utilizzo di antiestrogeni per l'aromatasi la somministrazione avviene via intramuscolare con un regime di dieta data da 700g/g di proteine e 700g/g di carboidrati.
6. 500mg/sett. di testosterone più 500mg/sett. di anabolizzante fuori gara mentre 700g/g di proteine e 700g/g di carboidrati di alimentazione
Sotto gara 200g/sett. di testosterone e 200g/sett. di anabolizzante.
7. Effetti indiscutibili: durezza, volumi, tempi di recupero ridotti, con minor fatica post workout.
8. Nessun effetto di irascibilità o altro.
9. A fine stagione faccio spesso controlli ematici e dello sperma.
10. Sempre sotto controllo medico.
11. Tutto acquistato underground. Sono ottimi prodotti; so da dove vengono e dove li producono.
12. La verifica avviene tramite codice alfanumerico applicato sulle confezioni che permette, sul sito della casa farmaceutica, di verificare il prodotto.
14. Ovvio che tutto in eccesso fa male, anche la cioccolata e un giorno smetterò del tutto, una volta ottenuto il mio scopo.
15. I rischi sono molto alti se non si seguono le direttive di un professionista.

*Testovis: testosterone propionato

Testoviron: miscela di testosterone propionato ed enantato

Sustanon: miscela di testosterone propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato.

**Decadurabolin: nandrolone decanoato

Tri trenbolone: miscela di trenbolone acetato, esaidrobenzilcarbonato ed enantato

Parabolan: trembolone esaidrobenzilcarbonato

Primobolan: metanolo acetato.

Risposta 2

1. Maschio, 38 anni, altezza 188 cm, peso 102 kg.
2. Palestra a livello dilettantistico.
3. Utilizzo integratori, farmaci e anabolizzanti.
4. Ho iniziato circa 4 anni fa, non mi ha indicato nessuno questa via, ma sono stato io a cercare qualcuno che mi indicasse prodotti e metodi per la foga di ingrossare in modo più veloce.
5. Da subito ho fatto dei piccoli cicli ogni 6 mesi da 500 mg di anabolizzante e 500 mg di testosterone, poi l'anno scorso, seguito da un noto preparatore della zona sono arrivato alla 12esima settimana di ciclo a 2 g di anabolizzanti e 2 g di testosterone alla settimana (i piccoli cicli iniziali duravano dalle 6 alle 8 settimane). In questi anni ho usato di testosterone: Sustanon, Testoviron, Testovis; di anabolizzante: trenbolone, tri trenbolone, Decadurabolin, boldenone, Primobolan, Masteron, oxymetolone, Dianabol e G.H..
7. Effetti positivi sono l'aumento di forza, non noto nel bodybuilding miglioramenti di resistenza probabilmente perché aumentando la forza dai molto di più nell'esercizio e quindi quella ti sembra uguale; sicuramente si nota un aumento nella velocità di recupero.
8. Noto in me sicuramente un aumento di irascibilità, niente acne.
9. Non ho fatto mai un controllo ematico pre o post ciclo per pigrizia.

11. I prodotti te li procuri in certi casi in farmacia, se riesci a farti fare la ricetta, sennò sei obbligato a rischiare con prodotti underground, dei quali non hai modo di fare una verifica.
14. In futuro non so se smetterò, sicuramente ora questo non è in programma, ed agli effetti collaterali ci si penserà quando compariranno, ora si pensa solo a ingrossare, ovviamente cercando persone capaci che limitino questi effetti.

P.S.: scordavo tra i farmaci assunti insulina, Eutirox, Gonasi, Monores.

7.3 Perché “no”

Di seguito è riportato il questionario utilizzato per il sondaggio no doping ed il computo totale delle risposte positive ottenute.

SONDAGGIO NO DOPING

L'uso di sostanze dopanti come gli steroidi anabolizzanti è molto diffuso negli ambienti sportivi per aumentare le capacità fisiche naturali di un atleta.

In molte discipline sportive (tutte quelle olimpiche) questa pratica è vietata e quindi controllata e sanzionata.

A livello non professionale c'è molta più libertà di uso sebbene molti prodotti dopanti comportino dei rischi per la salute soprattutto se assunti in maniera non idonea, senza controllo medico o senza una garanzia della qualità del prodotto.

Nonostante la vasta diffusione esiste comunque (per fortuna) una buona parte di atleti che ha deciso di non doparsi.

Le ragioni specifiche variano da soggetto a soggetto come si evince dai risultati del rilevamento fatto su un campione di atleti iscritti ad una palestra attrezzata con dispositivi per il potenziamento della muscolatura scheletrica che ha risposto al questionario riportato di seguito.

Io non uso anabolizzanti o altre sostanze dopanti perché:

- **(03)** Voglio utilizzare solo le mie doti naturali
- **(03)** Lo farei ma temo gli effetti indesiderati; in particolare
- **(00)** Ho provato e ho smesso perché ho verificato i seguenti effetti collaterali:
 - Acne
 - Sbalzi di umore
 - Ipertensione
 - ...
- **(00)** Temo di non riuscire a rispettare correttamente il programma di assunzione
- **(00)** Per mancanza di opportuno riferimento medico di controllo
- **(00)** Per ragioni economiche
- **(00)** Per difficoltà di approvvigionamento
- **(00)** Perché non ho sufficiente conoscenza dell'argomento e dei problemi correlati
- **(03)** Perché sono a conoscenza di esperienze negative di altre persone
- **(00)** Perché non voglio stimolare delle dipendenze
- **(00)** Perché non voglio che amici e parenti possano pensare che sono un "drogato"
- **(00)** Perché penso che non funzionino
- **(02)** Non ci ho mai pensato
- **(02)** I miei genitori, fidanzata/o, moglie/marito sono assolutamente contrari
- **(00)** Ho un parente/amico medico che me lo ha fortemente sconsigliato
- **(00)** Competo a livello professionistico e temo i controlli
- **(05)** Poiché mi alleno per raggiungere un benessere fisico personale e non per competere
- **(01)** Perché non mi interessa apparire sovramuscolato (fattore estetico)
- **(00)** Perché temo gli effetti delle sospensioni e della eventuale interruzione
- **(00)** Altri :

7.4 Come riconoscere un utilizzatore di S.A.

Un utilizzatore di S.A. a dosi elevate presenta spesso delle caratteristiche fisico-comportamentali che lo distinguono da un altro che non li utilizza.

Molti degli utilizzatori non temono di essere individuati anche perché tali pratiche non sempre sono vietate.

L'evidenza degli effetti collaterali è più o meno marcata a seconda delle caratteristiche genetiche dell'individuo, delle sostanze utilizzate, delle modalità di utilizzo e dei farmaci ancillari assunti in associazione agli S.A.

I segni più frequentemente osservati sono:

- Repentine variazioni di massa corporea e di forza;
- Tessuti tumidi e spessi nella zona perioculare e nelle guance a causa della ritenzione idrica;
- Pelle grassa e acne diffusa;
- Ginecomastia cioè protuberanze sotto i capezzoli negli uomini;
- Tendenza all'euforia e all'irascibilità;
- Nelle donne sviluppo di caratteri secondari maschili quali voce cupa, insutismo, ecc.;
- Aumento del tempo di coagulazione del sangue.

Alcune di queste caratteristiche si possono notare anche in soggetti estranei agli S.A. ma difficilmente se ne presentano più di una o due contemporaneamente.

La palestra di *body building* è sicuramente l'ambiente sportivo maggiormente frequentato da utilizzatori di S.A. che non tentano di nascondere.

8. MERCATO DEI PRODOTTI CONTRAFFATTI E DEI PRODOTTI CLANDESTINI

8.1 Prodotti contraffatti

Gli steroidi contraffatti sono copie dei prodotti regolarmente commercializzati fatte da produttori illegali.

Sono venduti illegalmente ma con l'intenzione di far credere che il prodotto sia quello commercializzato da un marchio accreditato.

Oltre al fatto che tale commercio è controllato da organizzazioni criminali, esistono vari rischi legati all'utilizzo di prodotti contraffatti.

Sono state individuate varie tipologie di contraffazione:

- Il prodotto non contiene per niente o in dosi inferiori lo steroide indicato con conseguente annullamento o riduzione dell'effetto;
- Il dosaggio effettivamente contenuto è superiore a quello indicato con conseguenti effetti tossici;
- Il principio attivo utilizzato è diverso, in genere più economico, di quello indicato con conseguenze variabili da caso a caso ma comunque inaspettate;
- I componenti utilizzati contengono impurezze derivanti da un processo di purificazione inaccurato;
- Il livello di sterilità di componenti e contenitori non raggiunge gli standard previsti dalla legge;
- Il prodotto è contaminato da elementi quali i metalli pesanti derivanti da fasi di lavorazione non controllate.

Tutti questi difetti derivano dall'esecuzione di processi di fabbricazione più semplici e quindi economici rispetto a quelli seguiti per i prodotti farmaceutici.

La larga diffusione mondiale di steroidi contraffatti è sostenuta da tale economicità e dalla bassa disponibilità di quelli legali.

Sono state condotte delle analisi sui prodotti contraffatti ma non è stato possibile individuare un elemento di contraffazione del contenuto prevalente rispetto agli altri.

Dalle stesse indagini è risultato quasi impossibile riconoscere una confezione contraffatta da una non contraffatta a meno di poterle confrontare attentamente o avere particolare esperienza specifica.

8.2 Prodotti clandestini

Sono prodotti da laboratori clandestini e venduti per vie non ufficiali ad atleti e *body builders*.

Differiscono dai prodotti contraffatti perché non vogliono sostituire prodotti leciti venduti attraverso canali di vendita leciti.

Hanno denominazioni non registrate e in genere usano principi attivi efficaci ma a dosaggi elevati.

Negli Stati Uniti il mercato degli anabolizzanti clandestini occupa circa il 50% del mercato illegale totale.

I principi attivi grezzi provengono da paesi che non hanno ancora messo in atto legislazione e controlli adeguati del settore. Vengono confezionati utilizzando macchinari a scala ridotta e distribuiti direttamente negli ambienti che ne fanno uso.

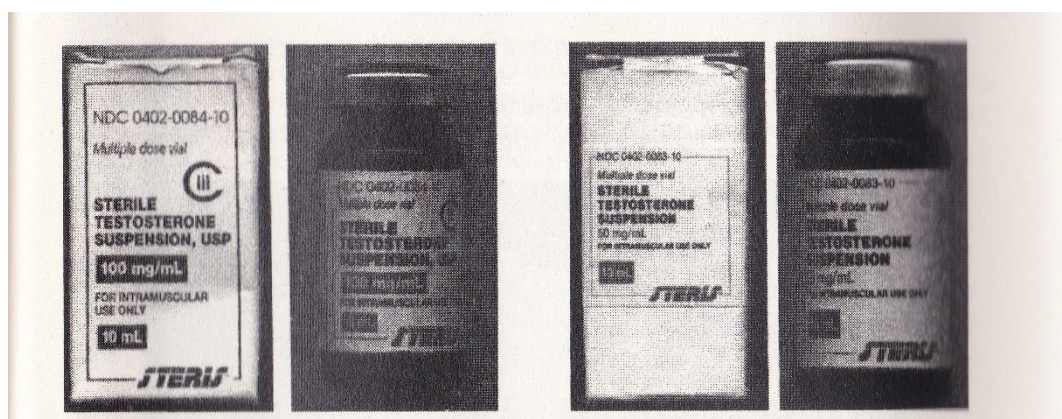
I problemi di questi prodotti sono simili a quelli dei prodotti contraffatti cioè l'affidabilità del dosaggio, le contaminazioni chimiche e quelle biologiche.

8.3 Come riconoscere un falso

Nel tempo sono state stilate alcune regole empiriche alle quali gli utilizzatori di steroidi esogeni fanno riferimento.

Adesivo su confezione esterna e su flacone

Confezioni e flaconi dei farmaci sono, ormai da molto tempo, stampati. Prodotti che riportano adesivi sono sicuramente vecchi o falsi.



Fiale inusuali

Sono sospette fiale di forma non omogenea o con qualche difetto (bolle) nel vetro; sono probabilmente tirate a mano.

Sono sospette anche fiale di dimensione sproporzionata al volume del contenuto.



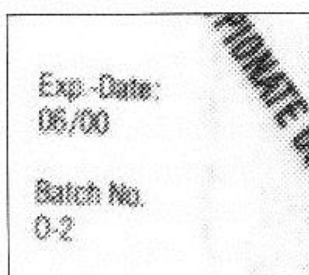
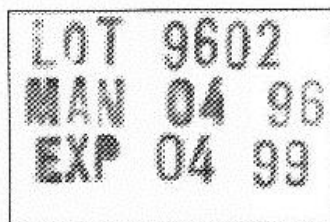
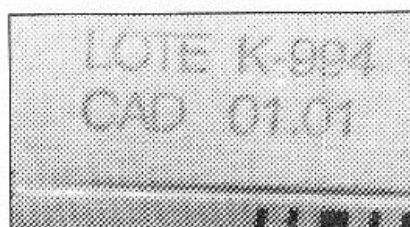
Confezioni per compresse

Bisogna diffidare delle confezioni in cui le compresse sono a contatto le une con le altre. Il confezionamento canonico prevede la separazione di ogni compressa nei blister in modo che il contatto tra di loro non le danneggi.

Data di scadenza e numero di lotto

Sono dati impressi a freddo sulle confezioni o sui blister originali in modo che l'inchiostro non sbiadisca.

Ultimamente però anche molti prodotti originali sono stampati con l'inchiostro a computer; ciò rende più difficile l'identificazione.



L'attenzione a questi particolari aiuta a riconoscere un prodotto contraffatto tuttavia non è sufficiente poiché esistono anche prodotti ben confezionati e preparati in modo che non siano distinguibili dagli originali.

Solo un'analisi chimica del prodotto potrebbe dare la garanzia di qualità.

9. CONCLUSIONI E ASPETTATIVE FUTURE

Gli steroidi anabolizzanti sono senza dubbio utili nel trattamento di molte patologie. In tali situazioni cliniche il loro uso deve essere monitorato dal medico che provvederà ad alleviare gli eventuali effetti indesiderati con terapie di supporto.

L'uso degli steroidi anabolizzanti nello sport è diffuso per gli effetti positivi sulle prestazioni, ma non è accettato dalla morale sportiva di molte discipline che sono tradizionalmente basate sul confronto delle capacità naturali degli atleti.

Si potrebbe pensare che, permettendo a tutti i concorrenti ad una gara l'uso di prodotti coadiuvanti atti a migliorare le prestazioni, la competizione dovrebbe mantenere la sua coerenza sportiva.

In realtà in tutti gli sport olimpici questo principio non è stato accettato perché gli effetti indesiderati delle sostanze dopanti metterebbero a rischio la salute di quegli atleti che, pur di predominare, sarebbero disposti ad accettare tali rischi.

Questa situazione è confermata dagli episodi di doping che, nonostante i divieti e i controlli, purtroppo vengono continuamente alla luce portando discredito a quel pilastro dello sviluppo psico-fisico dei giovani che è lo sport.

Va anche sottolineato tuttavia che l'uso di sostanze dopanti quali gli ormoni steroidei anabolizzanti, sia nelle discipline in cui sono ammessi e sia in quelle in cui sono vietate, sembra essere in buona parte regolato in maniera empirica sulla base di esperienze personali e senza un supporto medico obiettivo capace di dare una misura del rapporto rischio/beneficio ed indicare le dosi ed i modi di assunzione più opportuni.

Se tale aspetto fosse maggiormente sviluppato anche da parte dei medici di base e anche mediante il consiglio in farmacia, l'uso degli S.A. che comunque gli "irriducibili" continueranno a fare, potrebbe diventare meno clandestino e risultare meno tossico di quanto è oggi.

Per il futuro ci si aspetta e augura che il sistema di controllo antidoping sia in grado di intercettare le nuove sostanze immesse nel circuito per poterle

valutare e controllare con test sviluppati specificatamente se ritenuto opportuno.

In questo modo anche l'ambiente medico ne potrebbe venire informato e messo in grado di aggiornare quella competenza che oggi risulta carente o comunque poco applicata al fine di ridurre i rischi connessi all'uso degli anabolizzanti e i dopanti in genere.

La segnalazione di nuove sostanze agli organi di controllo non è cosa spontanea da parte degli utilizzatori o di chi in qualche modo ne ricava un beneficio.

Ci si aspetta che il fronte del "no" possa in qualche modo e in qualche forma segnalare nuovi arrivi come è già accaduto in passato quando il Dott. Catlin, collaboratore dell'agenzia antidoping presso i laboratori del WADA all'UCLA (University of California Los Angeles) ha ricevuto una segnalazione anonima da parte di un preparatore atletico professionista con l'indicazione di una nuova sostanza steroide anabolizzante già utilizzata da numerosi atleti ma non ancora inclusa nella lista delle sostanze controllate.

Alla segnalazione era allegato un campione della sostanza stessa che si rivelò essere THG (tetraidrogestrinone) ottenuto come unione del gestrinone e del trembolone in una unica molecola ulteriormente modificata per renderla non rilevabile ai controlli effettuati fino ad allora.

Da questo è iniziata un'indagine che, sulla base di precedenti eventi analoghi, ha permesso di identificare il chimico competente per la sintesi, il laboratorio ed il distributore, arrivando anche a rinvenire una lista degli atleti che già erano stati riforniti della nuova molecola.

Casi come questo sono rari ma ci si augura che il buon senso aiuti a far sì che aumentino a tutto vantaggio sia dello sport in generale che della sicurezza degli irriducibili utilizzatori.

E' apparsa sulla stampa in questi giorni la notizia di una nuova iniziativa antidoping.

"Il CONI (Comitato Olimpico Nazionale Italiano) ha sottoscritto un accordo di collaborazione con la Uefa (Union of European Football Associations) nell'ambito della lotta al doping, partecipando al programma di introduzione nella Champions League del passaporto biologico steroideo degli atleti promosso dalla Agenzia Mondiale Antidoping (Wada)" (La Nazione, 12 Settembre '15).

10. BIBLIOGRAFIA

Agostoni A., Cicardi M., 1980

Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema

Allergy Clin. Immunol. 65(1): 75-9

Alkalay D., Khemani L., Bartlett M.F., 1972

Spectrophotofluorometric determination of methyltestosterone in plasma or serum

J. Pharm. Sci 61: 1746-1749

Aretha D., 2005

Steroids and other performance enhancing drugs

Enslow Publisher Inc.

Bassi F., Neri A.S., Gheri R.G., Cheli D., Serio M., 1993

Oxandrolone in constitutional delay of growth: analysis of the growth patterns up to final stature

J. Endocrinol. Invest. 16(2): 133-7

Belgorosky A., Rivarola M.A., 1983

Dynamics of SHBG response to testosterone. Implications upon the immediate biological effect of sex hormones

J. Steroid Biochem. 18: 783 787

Benda D., Dittrich H., Ferenzi P., Wewalka F., Frank H., 1980

The influence of therapy with silymarin on the survival rate of patients with liver cirrhosis

Wien. Klin. Wochenschr 92: 678-683

Bhasin S., Stoner W. T., Berman S., Callegari C., Clevenger B., Philips J., Bunnell J. T., Tricker R., Shirazi A., Casaburi R., 1996

The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men

N. Engl. J. Med. 335: 1-7

Bolster D., Jefferson L., Kimball S., 2004

Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid and exercise-induced signaling

Proc. of the Nutrition Society 63: 351-56

Clayton P.E., Shalet S.M., Price D.A., Addison G.M., 1988

Growth and growth hormone responses to oxandrolone in boys with constitutional delay of growth and puberty (CDGP)

Clin. Endocrinol. 29 (2) :123-30

Clementi F., Fumagalli G., 2004

Farmacologia generale e molecolare

UTET

De Luis D.A., Aller R., Cuellar L.A., Terroba C., Romero E., 2001

Anabolic Steroids and gynecomastia. Review of the literature

An. Med. Interna 18: 489-491

Dexter R.N., Fishman L.M., Ney R.L., Liddle G.W., 1967

Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide: studies of the mechanism of action

J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 473-480

Dukes M., Edwards P.N., Large M., Smith I.K, Boyle T., 1996

The preclinical pharmacology of "Arimidex" (anastrozole; ZD1033) - a potent, selective, aromatase inhibitor

J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:439-445

Edgerton V.R., Roy R.R., 1991

Regulation of skeletal muscle fiber size, shape and function

J. Biomech. 24(suppl1): 123-33

Farrar W., Humes J., 1985

The role of arachidonic acid metabolism in the activities of Interleukin 1 and 2

J. of Immunol. 135(2): 1153-9

Ferrera P.C., Putnam D.L., Verdile V.P., 1997

Anabolic steroid use as the possible precipitant of dilated cardiomyopathy
Cardiology 8: 218-220

Geusens P., 1995

Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis
Clin. Rheumatol. 14 suppl. 3:32-9

Giorgi M., 2011

Steroidi anabolizzanti nello sport
Edizioni Plus

Guay A.T., Perez J.B., Fitaihi W.A., Vereb M., 2000

Testosterone treatment in hypogonadal men: prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer
Endocr. Pract. 6(2): 132-8

Harada S.I., Balena R. et al., 1995

The role of prostaglandins in bone formation
Connect Tissue Res. 31(4): 279-82

Hayashi S. et al., 2004

Sequence of IGF-I, IGF-II, and HGF expression in regenerating skeletal muscle
Histochem Cell Biol. 122(5): 427-34

Inigo M.A., Arrimadas E., Arroyo D., 2000

43 cycles of anabolic steroid treatment studied in athletes; the uses and secondary effects
Rev. Clin. Esp. 20: 13-138

Jones T.M., Fang V.S., Landau R.I., et al., 1977

The effects of fluoxymesterone administration on testicular function
J. Clin. Endocrinol Metab. 44: 121-129

Junkmann K., 1957

Long-acting steroids in reproduction

Recent Prog. Horm. Res. 13: 389-419

Kapoor D., Jones T.H., 2008

Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome. In aging men: an opportunity for Intervention?

Drugs Aging 25(5): 357-69

Kitamura Y., 1966

Effects of protein anabolic steroids on antibody formation and allergic responses

Arerugi 15: 579-594

Krieg M., Voigt K.D., 1976

In vitro binding and metabolism of androgens in various organs: a comparative study

J. Steroid Biochem. 7: 1005-1012

Laseter J.T., Russel J.A., 1991

Anabolic steroid-induced tendon pathology: a review of the literature

Med. Sci. Sports Exerc. 23: 1-3

Lee I.R., Greed L.C., Wetherall J.D. et al., 1984

Comparative measurements of plasma binding capacity and concentration of human sex hormone binding globulin

Clin. Chim. Acta 137: 131-139

Leighton B. et al., 1990

The role of prostaglandins as modulators of insulin-stimulated glucose metabolism in skeletal muscle

Horm Metab Res Suppl. 22:89-95

Lenehan P., 2003

Anabolic Steroids and other performance enhancing drugs

Taylor & Francis, Inc.

Liao S., Liang T., Fang S. et al., 1973

Steroid structure and androgenic activity. Specificity involved in the receptor binding and nuclear retention of various androgens.

J. Biol. Chem. 248: 6154-6157

Llewellyn W., 2009

Anabolics

Molecular Nutrition LLC

Lowe G.D., 1993

Anabolic steroids and fibrinolysis

Wien Med. Wochenschr 143 (14-15): 383-5

Lucky A.W., 1995

Hormonal correlates of acne and hirsutism

Am. J. Med. 14: 279-290

Maki P. M., Ernst M. et al., 2007

Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function

J. Clin. Endocrinol. Metab. 92(11): 4107-14

Malkin C.J., Pugh P.J. et al., 2004

The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men

J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(7): 3313-8

Max S.R., Mufti S., Carlson B.M., 1981

Cytosolic androgen receptor in regenerating rat levator ani muscle

Biochem. J. 200: 77-82

McCarthy T.L. Centrella M., et al., 1991

Prostaglandine E2 stimulates insulin-like growth factor I synthesis in osteoblast-enriched cultures from fetal bone

Endocrinology 128(6): 2895-900

McKoy G., Ashley W. et al., 1999

Expression of insulin like growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation

J. Physiol 516(2): 583-92

Mitchell P., T. Steenstrup, K Hannon, 1999

Expression of fibroblast growth factor family during postnatal skeletal muscle hypertrophy

J Applied Physiol 86: 313-19

Need A.G. et al., 1993

Anabolic steroids in postmenopausal osteoporosis

Wien Med. Wochenschr 143(14-15): 392-5

Pahlen B., 2005

The role of alcohol and steroid hormones in human aggression

Vitam.Horm. 70: 415-437

Papoutsi Z., Kassi E., Tsiapara A., Fokialakis N., Chrousos G.P, Moutsatsou P., 2005

Evaluation of estrogenic/antiestrogenic activity of ellagic acid via the estrogen receptor subtypes ERalpha and ERbeta

J. Agric. Food Chem. 20: 7715-7720

Price V.H., 1975

Testosterone metabolism in the skin

Arch. Dermatol. 111: 1496-1502

Rogozkin V., Feldkoren B., 1979

The Effect of retabolil and training on activity of RNA polymerase in skeletal muscle

Med. Sci Sports 11(4): 345-347

Rosenfield R.L., 1972

Role of androgens in growth and development of the fetus, child and adolescent

Adv. Pediatr. 19: 172-213

Ross C.N., French J.A., Patera K.J., 2004

Intensity and aggressive interactions modulates testosterone in male marmosets

Physiol. Behav. 83: 437-445

**Sandblom R.E., Matsumoto A.M., Schoene R.B., Lee K.A. Giblin E.C.,
Bremner W.J., Pierson D.J., 1983**

Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration

N Engl. J. Med. 308(9): 508-10

Savino G., 2003

Nuove sostanze dopanti: effetti sull'organismo e problemi di rilevamento nei liquidi biologici

Tesi di Specializzazione Università degli studi di Modena e Reggio Emilia 3:4

Schröder E., Rufer C., Schmiechen R., 1999

Chimica farmaceutica

Edi. SES

Tatsumi R. et al., 2002

Release of hepatocyte growth factor from mechanically stretched skeletal muscle satellite cells and role of pH and Nitric Oxide

Mol. Biol. Of the cell 13 p 2909-18

Tatsumi R., Sheenan S.M. et al., 2001

Mechanical stretch induces activation of skeletal muscle satellite cells in vitro

Exp. Cell. Res 267(1): 107-14

Taylor W.N., 1991

Macho Medicine: A history of the Anabolic Steroid Epidemic

McFarland & Company, Inc.

Taylor W.N., 2002

Anabolic Steroids and the Athlete

McFarland & Company, Inc.

Tenover J.S., 1992

Effects of testosterone supplementation in the aging male

J. Clin. Endocrinol. Metab. 75: 1092-1098

Torres-Calleja J., Gonzalez-Unzaga M., DeCelis-Carrillo R., Calzada-Sanchez L., Pedron N., 2001

Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders

Life Sci. 68: 1769-1774

Valenzuela A., Aspillaga M., Vial S., Guerra R., 1989

Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat

Planta Med. 55: 420-422

Valladares L.E., Payne A.H., 1979

Acute stimulation of aromatization in Leydig cells by human chorionic gonadotropin in vitro

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76: 4460-4463

Varma T.R., Patel R.H., 1988

The effect of mesterolone on sperm count, on serum follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, plasma testosterone and outcome in idiopathic oligospermic men

Int. J. Gynaecol. Obstet. 26(1): 121-8

Walker I.D., Davidson J.F., 1975

Plasma fibrinolytic activity following oral anabolic steroid therapy

Thromb Diath Haemorrh. 34(1): 236-45

Wemyss-Holden S.A., Hamdy F.C., Hastie K.J., 1994

Steroid abuse in athletes, prostatic enlargement and bladder outflow obstruction: is there a relationship?

Br. J. Urol. 74: 476-478

Wensaas A.J., Rustan A.C., Rokling-Andersen M.H., Caesar R., Jensen J., Kaalhus O., Graff B.A., Gudbrandsen O.A., Berge R.K., Drevon C.A., 2009

Dietary supplementation of tetradecylthioacetic acid increases feed intake but reduces body weight gain and adipose depot sizes in rats fed on high-fat diets

Diabetes. Obes. Metab. 11: 1034-49

Wilson D.M., McCauley E., Brown D.R., Dudley R., 1995

Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty. Bio-Technology General Corporation Cooperative Study Group

Pediatrics 96(6): 1095-100

Wilson J.D., Griffin J.E., 1980

The use and misuse of androgens

Metabolism 29(12): 1278-1295

Winkler U.H., 1996

Effects of androgens on haemostasis

Maturitas 24(3): 147-55

Wright J.E., 1978

Anabolic Steroids and Sports

Sports Science Consultants

Zglicznski S., Ossowski M. et al., 1996

Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men

Atherosclerosis 121(1): 35-43